Camelia Petcu

Debutul schizofreniei

Medic primar psihiatru

Asistent universitar la Catedra de Psihiatrie a
Universităţii de Medicină şi Farmacie Bucureşti

Doctor în Ştiinţe medicale

Psihanalist membru
al Asociaţiei Psihanalitice Internaţionale

Psihoterapeut psihanalist

Camelia Petcu

Debutul schizofreniei

Perspective conceptuale şi diagnostice actuale, corelaţii evolutive

3
TREI

Editori:
SILVIU DRAGOMIR
VASILE DEM. ZAMFIRESCU

Director editorial:
MAGDALENA MĂRCULESCU

Director producție:
CRISTIAN CLAUDIU COBAN

Dtp și corectură:
EUGENIA URSU

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
PETCU, CAMELIA
Debutul schizofreniei; perspective conceptuale și diagnostice - București : Editura Trei, 2008
ISBN 978-973-707-256-6

616.895.8

Copyright © Editura Trei, 2009
C.P. 27-0490, București
Tel./Fax: +4 021 300 60 90
e-mail: comenzi@edituratrei.ro
www.edituratrei.ro

ISBN 978-973-707-256-6

Cuprins

Introducere 7

Capitolul 1
Aspecte ale etiopatogeniei schizofreniei — aportul teoriei neurodezvoltării.....10

Capitolul 2
Problematica premorbidă și prodromală în schizofrenie — corelații evolutive și prognostice 34

Capitolul 3
Schizofrenia la debut și tulburări din spectrul schizofreniei — o abordare psihodinamică 49

Capitolul 4
Deficitele cognitive în schizofrenie și corelații cu etapele precoce ale tulburării 61

Capitolul 5
Clinica debutului schizofreniei — aspecte ale diagnosticului precoce, criterii, diagnostic diferențial 78

Capitolul 6
Sindromul negativ la debutul schizofreniei — elemente ale diagnosticului diferențial 100

Capitolul 7
Contribuția datelor de laborator și valoarea imagisticii cerebrale în evaluarea schizofreniei la debut 118

Capitolul 8
Studiu clinic.....132

Concluzii 198

Bibliografie.....211

Introducere

– Argument –

O idee pe care am avut-o la începutul acestei lucrări, nicidecum originală și care probabil i-a preocupat măcar în treacăt pe toți cei care și-au pus întrebări asupra înțelegerii temeiului acestei cea mai severă, mai destructurantă și mai invalidantă boală a psihicului uman care este schizofrenia, a fost aceea a multiplelor fațete — unele dintre ele în mod deosebit banale și aparent benigne — pe care acest veritabil cancer al psihismului le poate îmbrăca la debutul primelor etape de boală cu care clinicianul vine în contact. Ceea ce am constatat, cu bucurie dar și cu mărturisită surprindere, a fost că abordarea acestor faze timpurii, nespecifice, deosebit de polimorfe și întinzându-se până spre originea existenței individului, a devenit, în anii care au trecut de la alegerea și începutul abordării acestei teme, un subiect de o surprinzătoare actualitate.

- Cât de mult seamănă boala cu alte tulburări în această etapă precoce?

- Cum poate arăta schizofrenia și cu ce ar putea fi comparată și, implicit, confundată?

- Ar putea alte boli sau situații existențiale să fie luate drept schizofrenie?

- Cât de frecvent se poate întâmpla să fie greșit diagnosticată și, implicit, greșit tratată?

- Cât de grave pot fi consecințele unei astfel de abordări eronate, atât în minus dar și în plus?

- Ce am putea face pentru a preveni consecințele erorilor din fazele de debut?

- Cum am putea-o diagnostica atât de devreme încât să prevenim o evoluție invalidantă?

Acestea sunt numai câteva întrebări care conduc, printre altele, spre repunerea în discuție a unei ipoteze mai vechi, dar mult discutată și reactualizată în prezent, aceea a psihozei unice sau a continuumului psihotic, și pentru al căror răspuns ar merita să ne oprim în continuare, în scopul înțelegerii și aprofundării cunoștințelor legate de aceste faze timpurii ale unei boli atât de remarcabil statornice prin însoțirea ei constantă cu specia umană, afectându-i pe 1% dintre noi, indiferent de zonă geografică, rasă, perioadă, încât s-a emis inclusiv ideea că ar fi „prețul care s-ar fi plătit", rezultatul unor mutații genetice, care datează din procesul de umanizare a antecesorilor rasei umane și de dobândire a limbajului (Crow T.J., 2000).

Schizofrenia reprezintă una dintre problemele de sănătate publică care afectează numeroase persoane, o boală ale cărei costuri umane, economice și sociale justifică în cel mai înalt grad orice demers explicativ și de investigație. Este una din tulburările cele mai invalidante: un procent important din acești pacienți (după unii chiar 70–80% dintre ei) nu au nici un fel de activitate, iar restul pot avea unele activități, doar în condiții protejate. Mulți dintre pacienți primesc pensii de invaliditate, ajutor social sau ajutor specific acordat persoanelor cu handicap, astfel că pentru societate, costurile schizofreniei sunt foarte ridicate: fie că este vorba de costuri medicale directe sau de costuri non-medicale sub formă de alocații diverse. Impactul psihologic, social și material este foarte mare pentru pacient, dar și pentru familia acestuia, care de cele mai multe ori este în situația de a suporta prețul lor.

Capitolul 1

Aspecte ale etiopatogeniei schizofreniei — aportul teoriei neurodezvoltării

O temă centrală în investigarea și conceptualizarea etiologiei schizofreniei este legată de ipotezele neurodegenerării și neurodezvoltării. Ambele își găsesc locul în explicarea a ceea ce poate fi mai mult decât o singură boală și pentru că anomaliile de dezvoltare pot crește riscul declanșării și desfășurării unor procese degenerative. Numeroase studii recente încearcă să dea un răspuns satisfăcător la întrebările legate de etiopatogenia schizofreniei și să conceptualizeze un mecanism patogenetic unitar (Woods B.T., 1998).

Teoria neurodezvoltării este un teritoriu de graniță, care leagă aspecte controversate ale ipotezelor asupra etiopatogeniei schizofreniei de heterogenitatea clinică din etapele precoce, etape situate la distanță mai mică sau mai mare în preajma debutului bolii. Manifestări neurologice subtile, disfuncții cognitive, tulburări afective sunt prezente devreme în cursul bolii, de obicei înainte de apariția halucinațiilor și delirului, unele chiar de la

naștere. Cercetări recente (Manchanda R. et al., 2003) identifică asocierea unor anomalii cerebrale, decelate electroencefalografic la primul episod psihotic, cu o evoluție mai proastă a schizofreniei. Totuși nu este clar nici dacă aceste anomalii reflectă dezvoltarea cerebrală anormală sau sunt consecința unei leziuni precoce a unui creier normal, nici dacă tabloul morbid timpuriu evoluează spre manifestarea integrală a psihozei sau dacă morbiditatea precoce reprezintă o stare de vulnerabilitate susceptibilă să se exprime prin psihoză, în contextul unei leziuni ulterioare sau a unor noi solicitări stresante în plan cognitiv sau interpersonal, în adolescență sau maturitatea timpurie.

Ideea că psihozele cu debut precoce au o origine neurodevelopmentală, nu este nouă. Thomas Clouston a folosit termenul de tulburare de dezvoltare („developmental insanity") pentru a descrie o psihoză puternic penetrantă familial, cu prognostic prost și cu predominanță la sexul masculin, încă din secolul 19 (Murray R., Bramon E., în Kaplan și Sadock's, 2005). Apoi însă conceptul kraepelinian de demență praecox ca boală deteriorativă progresivă a înlocuit pentru aproape un secol ipoteza neurodezvoltării. În anii '80 s-au reluat discuțiile care puneau sub semnul întrebării deteriorarea ca unică explicație a evoluției psihozei discordante, iar în prezent teoria neurodezvoltării este reformulată și larg acceptată, în sensul că schizofrenia are, fără îndoială, o componentă developmentală. Întrebările la care nu s-a putut răspunde prin teoriile inițiale au fost legate de momentul apariției simptomatologiei psihotice — atât de târziu după impactul factorilor cauzali care intervin în procesul de dezvoltare — și de variabilitatea mare a

vârstei de debut a bolii. Discuția privind ponderea neurodezvoltare–neurodegenerare este într-o continuă remaniere pe măsură ce noi date devin disponibile (Larsen T.K. et al., 2001); astfel, în ultimii ani a devenit evident rolul crucial pe care căile dopaminergice mezolimbice îl joacă în modelul neurodevelopmental, sensibilizarea la dopamină putând să fie legătura dintre dezvoltarea defectuoasă a creierului și vulnerabilitatea pentru instalarea psihozei — mai târziu în cursul existenței și în anumite condiții de mediu. În acest fel, teoria neurodezvoltării a integrat cu succes atât datele biologice, cât și pe cele psihosociale.

Studiile genetice epidemiologice și moleculare au demonstrat că predispoziția de a dezvolta la un moment dat schizofrenia este moștenită și acest lucru se datorează efectului unui număr de gene cu penetranță scăzută și nu manifestării unei singure gene majore (Walker E., 2002). Unele dintre aceste gene sunt probabil comune cu alte tulburări psihotice, cum este tulburarea afectivă bipolară, iar altele pot fi implicate în procesul de dezvoltare a funcțiilor cognitive. Evaluările rudelor pacienților schizofreni au arătat că în familie se transmit anomalii de dezvoltare relativ minore: ușoare modificări neurofiziologice, neurocognitive sau ale structurii cerebrale (Morrison A.P. et al., 2002; Miller P. et al., 2002). Dacă un copil este suficient de ghinionist și moștenește mai multe asfel de elemente și este și expus la factori exteriori cum ar fi complicațiile obstetricale, aglomerarea efectelor cumulative poate pune individul respectiv pe o traiectorie de devianță sporită (Jones B.P., Murray K.G. et al., 2005). Studiile de cohorte cu risc înalt demonstrează că acei copii care au dezvoltat schizofrenie, au mers și

au vorbit mai greu și au avut un exces de dificultăți subtile emoționale, neuromotorii și cognitive, mai ales în coordonare și înțelegerea limbajului (Murray R.M, 1992; Johnstone E.C. et al., 2005). Aceste probleme neurocognitive și dificultăți de relații interpersonale îl determină pe copilul preschizofrenic să devină tot mai izolat de colegi și, mai târziu, să dezvolte idei ciudate, paranoide. Aceste idei cvasipsihotice și anomalii neuropsihologice și sociale, care sunt prezente cu mulți ani înainte de boala clinică, nu sunt doar simple epifenomene ale unei leziuni timpurii, ci și parte a drumului către psihoză.

Un model plauzibil pentru această avalanșă în dezvoltarea deviantă ar fi că modificările creierului în plin proces maturațional din cursul adolescenței, care conduc la o sensibilizare a căilor dopaminergice, pot determina o labilitate a răspunsului dopaminergic la stres. Acest individ compromis în dezvoltarea sa va fi mai vulnerabil la efectele eliberatoare de dopamină și la factorii de risc generatori de stres. Eliberarea excesivă de dopamină în căile mezolimbice duce la o sensibilizare la stimuli, care se vor constitui în simptome psihotice. Anomaliile de dezvoltare care au dus la sensibilizarea căilor dopaminergice reprezintă un mecanism prin care o cascadă de devianțe interacționează cu factorii de risc psihosocial, culminând cu debutul simptomelor psihotice.

O mare parte dintre genele candidate pentru schizofrenie sunt implicate în procesul de dezvoltare a creierului; cercetarea lor la populația cu debut precoce al bolii indică o legătură cu prezența premorbidă a anomaliilor de neurodezvoltare. Exprimarea acestor gene este variabilă, se realizează în etape și în regiuni cerebrale diferite, cu impact dependent de caracteristicile neurodezvol-

tării individuale. Există gene ale neurodezvoltării a căror exprimare crește semnificativ în perioada adolescenței. De asemenea, exprimarea genetică poate fi influențată de factori epigenetici, principalele mecanisme prin care acest lucru poate fi realizat fiind metilarea ADN-ului și modificarea structurii cromatinei (Rappaport J.L. et al., 2005). Se pare că în cazurile cu debut precoce, riscul familial este mai crescut, debutul în copilărie fiind corelat cu prezența unor defecte genetice mai reduse ca număr, dar cu penetranță crescută. Există o continuitate biologică între forma cu debut precoce și forma tardivă de schizofrenie, printr-un fond genetic comun. Clonarea pozițională, genomica funcțională, citogenetica și studiile de exprimare post-mortem sunt principalele tehnici utilizate în prezent pentru depistarea genelor legate de vulnerabilitatea la schizofrenie. Aceste gene prezintă, după cum se pare, legături specifice cu unele aspecte critice ale neurodezvoltării: a) disbindina (DTNBP1, 6p22.3) este asociată cu o performanță academică și adaptare socială scăzute în perioada premorbidă, influențează exprimarea genelor proteinelor presinaptice, este implicată în eliberarea glutamatului și în protecția neuronală, b) G72 (D-amino acid oxidază — DAOA, 13q33.2) este asociată cu debutul tardiv în schizofrenie și cu tulburarea bipolară; c) GAD1 (decarboxilaza acidului glutamic — enzima-cheie în sinteza GABA la nivelul interneuronilor inhibitori) este asociată cu pierderea crescută de substanță cenușie prefrontală în perioada adolescenței, precum și cu prezența anomaliilor mișcărilor oculare, prezintă exprimare maximă în perioada de migrare și diferențiere neuronală, d) NRG1 (neuroregulina) cu rol în migrarea și conectivitatea neuronală, mielinizare, semnalizare

celulară și plasticitate sinaptică; este posibil ca implicarea sa în schizofrenie să se realizeze diferit în funcție de etapa de neurodezvoltare: prenatal, la nivelul organizării neuronale, iar postnatal, la nivelul comunicării sinaptice (Rapaport J.L. et al., 2005), e) studii post-mortem au arătat că ARNm pentru glicogen-sintetazkinaza 3 (GSK3) beta, factor proapoptozic, este semnificativ scăzut (40%) la schizofreni în cortexul prefrontal dorsolateral, nu și în cortexul occipital, existând astfel o specificitate regională; inactivarea GSK3 duce la acumularea de beta-cateninã cu acțiune asupra exprimării genelor implicate în neurodezvoltare (Kozlovsky N. et al., 2005), f) gena asociată cu proteina DISC1 (cu posibil rol critic în dezvoltarea hipocampului) este afectată în unele boli psihiatrice majore, inclusiv în schizofrenie. Studii foarte recente evidențiază fosfodiesteraza nucleotidei ciclice 3′ ca o posibilă genă susceptibilă a fi implicată în apariția schizofreniei (Peirce, 2006).

Sindroamele genetice cu componentă clinică de tip psihotic ar putea oferi informații cu privire la defectele genetice și de neurodezvoltare din schizofrenie. Astfel s-a observat la persoanele cu aneuploidii ale cromozomilor sexuali (cum este sindromul Klinefelter), ca și în schizofrenie, o inversare a asimetriei corticale frontale și temporale fiziologice, emițându-se ipoteza că genele răspunzătoare pentru dezvoltarea asimetriei corticale fiziologice ar putea fi localizate pe cromozomul X, fiind posibil implicate în schizofrenie. Sindromul velocardiofacial (cauzat de microdeleție la nivelul 22q11) este considerat de unii autori un sindrom genetic din spectrul schizofreniei, microdeleția fiind al doilea factor de risc genetic pentru schizofrenie — crescând riscul de boală de 25 de

ori, față de singurul alt factor mai intens și anume faptul de a avea un frate geamăn monozigot cu schizofrenie, care crește riscul la 50% (Rapaport D. et al., 2005).

Factorii de risc care intervin foarte timpuriu în decursul existenței sunt evenimentele pre- și perinatale iar incriminarea acestora descrie modelul „static" al leziunii cerebrale precoce (Cannon M. et al., 2002). Asocierea dintre complicațiile sarcinii și nașterii și schizofrenie a fost un element crucial în teoria dezvoltării în schizofrenie. Studiile făcute pe gemeni cu schizofrenie au sugerat că schizofrenia ar putea fi, cel puțin parțial, rezultatul traumei obstetricale (Cannon T.D. et al., 2002). Un mare număr de studii cu loturi de control a găsit un exces de probleme de sarcină și perinatale printre pacienții cu schizofrenie. Deși meta-analizele ulterioare au găsit o asociere modestă a complicațiilor obstetricale cu dezvoltarea psihozei, totuși expunerea la astfel de traume pre- și perinatale rămâne un factor de risc pentru schizofrenie, mecanismul biologic incriminat fiind hipoxia cerebrală, iar modelul explicativ — interacțiunile genă–mediu, astfel că predispoziția genetică pentru boală se exprimă prin vulnerabilitatea dezvoltării cerebrale la efectele hipoxiei. Alt factor luat în discuție este anotimpul nașterii, lunile de iarnă sau primăvară devreme asociindu-se cu un risc crescut — 7–10% — de a dezvolta ulterior boala (Dazzan P. et al., 2002). De asemenea, s-a pus problema anomaliilor fizice minore ca markeri ai dezvoltării prenatale deviante, găsindu-se corelații între morfologia creierului, regiunea craniofacială și particularități ale epidermei, acestea din urmă cunoscute sub denumirea de dermatoglife. Anomaliile fizice minore și modificările dermatoglifelor, care au fost identificate și

la loturi de pacienți cu tulburare de personalitate schizotipală (Weinstein D.D. et al., 1999), nu sunt dovada unei dezvoltări anormale a creierului, dar ridică suspiciuni în acest sens deoarece există studii care au găsit asocierea modificărilor dermatoglifelor cu anomalii cerebrale structurale identificate prin MRI la pacienți cu schizofrenie (Ho B.C., Andreasen N.C. et al., 2003).

Faptul că creierul pacienților cu schizofrenie a fost sediul unor anomalii în dezvoltarea foarte precoce, conduce la expectația ca dezvoltarea acestuia în copilărie să nu fi fost în totalitate normală; în acest sens se explică interesul recent al autorilor în studierea antecedentelor pacienților cu schizofrenie, la care s-a identificat un surplus de anomalii motorii în dezvoltarea precoce, nu atât ca defect, cât mai ales ca dezorganizare de orar și de integrare a maturării neurologice (Walker E., 2002). Mai multe studii pe cohorte urmărite de la naștere au găsit mai frecvent la cei care ulterior au făcut schizofrenie sau alte tulburări din acest spectru anomalii neuromotorii, de limbaj, de dezvoltare cognitivă în copilăria timpurie, considerând că aceste elemente reprezintă factori de risc specifici asociați cu schizofrenia la vârsta adultă (Cannon M. et al., 2002).

Aspectele specifice ale anomaliilor cognitive asociate schizofreniei sunt pe larg discutate într-un capitol separat al lucrării. Menționăm totuși elementele care se leagă direct de aspecte ale teoriei neurodezvoltării în etiopatogenia schizofreniei, și anume faptul că studiile prospective populaționale pe cohorte extinse (de exemplu soldați inițial sănătoși) au constatat asocierea netă între coeficienții de inteligență scăzuți și dezvoltarea ulterioară a schizofreniei, cu o creștere lineară a riscului de

boală odată cu scăderea QI-ului. Asocierea poate fi directă — deficitul cognitiv conducând la credințe și percepții false, dar și indirectă — prin intermediul dezvoltării anormale a creierului, care să crească riscul pentru schizofrenie și, incidental, să producă scăderea QI-ului. Unii autori sugerează că un QI scăzut compromite procesarea informației și poate induce psihopatologia schizofreniei, iar QI-ul ridicat poate fi un factor de protecție (Kapur S., 2003). O susținere a acestor date vine din genetică: rudele pacienților cu schizofrenie prezintă aceleași deficite cognitive dar la un nivel cantitativ mai scăzut, anomaliile neurologice, cognitive și comportamentale fiind incriminate ca markeri de vulnerabilitate pentru tulburările din spectrul schizofreniei.

Studiile care evaluează factorii de risc pentru schizofrenie au găsit anomalii de dezvoltare la copiii de schizofreni — în special coordonare motorie scăzută în copilăria mică și deficite de atenție și procesare a informației mai târziu — în proporție de 25 până la 50%, iar măsurătorile devianței premorbide (rude de gradul 1 cu psihoză, complicații obstetricale, naștere în sezonul rece, emigrare, alte evenimente existențiale) au specificitate și sensibilitate substanțiale în predicția clinică pentru grupurile cu risc genetic (Bramon E., Kelly J., Van Os J., Murray M., 2004).

Sintetizând, semnele cognitive și neurologice premorbide întâlnite la unele dintre persoanele care ulterior dezvoltă schizofrenie se pot grupa astfel:

a) întârzieri motorii și de limbaj în primul an de viață,
b) tulburări în dezvoltarea cognitivă, motorie, afectarea performanțelor școlare, trăsături schizoide de

personalitate în copilărie și adolescență, aceste trăsături premorbide fiind corelate cu un debut ulterior precoce al bolii (Voudras A. et al., 2003; Sporn A.L. et al., 2004),

c) semne neurologice fine, considerate markeri pentru tulburările de neurodezvoltare (Leask S.J. et al., 2002).

Pornind de la aceste elemente premorbide, au fost diferențiate două grupe de pacienți:

a) cu nivel inițial scăzut al tulburărilor premorbide, dar care s-au accentuat cu trecerea timpului,

b) cu nivel crescut al tulburărilor comportamentale timpuriu instalate și menținute constante după apariția bolii, prezentând un risc crescut pentru dezvoltarea simptomelor negative (Rossi A. et al., 2000).

Prezența anomaliilor fizice minore reprezintă un indicator de dismorfogeneză embriologică prin tulburări de dezvoltare prenatală la nivel ectodermal. Majoritatea anomaliilor au fost descrise la nivel craniofacial (observate încă de Kraepelin) și la nivelul amprentelor digitale (Moberg P.J. et al., 2004).

Un alt domeniu a cărui abordare își găsește locul în cadrul problematicii ipotezei neurodezvoltării în schizofrenie este faza prodromală a psihozei. De cele mai multe ori, constelația de simptome care impun diagnosticul clinic este precedată de o perioadă de psihopatologie nespecifică, prodromală, care durează în medie 1–2 ani. Simptomele prodromale sunt fie trăiri psihotice atenuate — idei de referință, gândire magică, iluzii — fie simptome pozitive propriu-zise, dar cu durată foarte scurtă. Pe lângă acestea, se includ simptomele nespecifice

dispoziționale, anxietatea, manifestările cognitive, dar și retragerea socială și declinul nespecific în funcționare. Evident, aceste elemente pot să apară în alte tulburări psihiatrice sau chiar ca o parte a continuumului dintre boala psihică și stresul existențial la o persoană sănătoasă. Doar un anumit prag de intensitate și durată face din manifestările prodromale o experiență patologică, dar chiar și așa, aceasta rămâne în principal nespecifică. Totuși termenul de prodrom a fost conceptualizat mai ales retrospectiv, implicând ideea că debutul schizofreniei este inevitabil, dar, după unii autori, ar fi mai bine descris ca risc substanțial de debut iminent al psihozei (Murray M.R., 1992).

Mai multe studii s-au efectuat pe loturi care prezentau simptome considerate a fi prodromale, în scopul depistării și intervenției precoce în caz de psihoză. Dintre pacienții urmăriți pe perioade de 1–9 ani, aproximativ 40–50% au devenit psihotici în intervalul respectiv (McGorry P.D. et al., 2002; Klosterkotter J. et al., 2001). În prezent se derulează alte numeroase studii care urmăresc persoane cu simptome prodromale, scopul fiind mai ales evaluarea eficienței intervențiilor terapeutice precoce (Morrison A.P. et al., 2002; Larsen T.K. et al., 2001; Yung A.R. et al., 2003). Deși simptomele prodromale par a fi factori de risc puternici și deci predictori promițători pentru psihoză, toate studiile se desfășoară pe loturi clar selectate și aceleași simptome ar fi în mod sigur mult mai puțin predictive dacă s-ar studia în populația generală. În orice caz cercetările arată cum psihopatologia nespecifică preexistentă poate contribui la predicția dezvoltării ulterioare a psihozei. Identificarea subiecților la risc va facilita înțelegerea modalităților de constituire a

simptomelor în cursul stadiilor precoce ale psihozei, precum și înțelegerea influenței factorilor de risc precoce. Studierea markerilor de dezvoltare la subiecții prodromali va aduce în mod sigur clarificări în modelul developmental al schizofreniei.

Locul imagisticii cerebrale în susținerea ipotezei neurodevelopmentale ar fi răspunsul la întrebarea dacă anomaliile cerebrale subtile din schizofrenie sunt de origine developmentală. Wright I.C. și colaboratorii (2000), revăzând MRI-uri pentru mai mult de 1 500 pacienți, au găsit modificări subtile, dar semnificative la schizofreni, constând în lărgirea ventriculară și scăderea volumului cerebral mediu, precum și scăderi specifice de volum în anumite arii cerebrale: girul temporal superior, regiuni din lobul temporal medial (amigdala, hipocampul, girul parahipocampic). Studiile MRI de prim episod și investigarea rudelor pacienților cu schizofrenie sugerează că o parte, cel puțin, a anomaliilor cerebrale subtile descrise în schizofrenie s-ar datora unei neurodezvoltări anormale a creierului (James A.C.D. et al., 1999). Această ipoteză este susținută de: 1) prezența modificărilor MRI la debutul psihozei și la rudele nepsihotice ale pacienților, 2) scăderea asimetriei cerebrale fiziologice (lateralizării) în schizofrenie (proces tipic de neurodezvoltare care se desfășoară în perioada fetală) (Schiffman J. et al., 2005), 3) excesul de leziuni congenitale rare printre pacienții schizofreni (rămânând însă valabilă întrebarea dacă aceste anomalii de structură cerebrală sunt sau nu parte intrinsecă a procesului patologic în sine) (Shenton M.E. et al., 2001).

În cadrul teoriei neurodezvoltării își găsesc locul și factorii de mediu, de exemplu în relația care se poate

stabili între istoricul de hipoxie fetală și anomalii structurale cerebrale la schizofreni: hipoxia la naștere se asociază cu scăderea volumului hipocampului la pacienții psihotici, în timp ce la rudele sănătoase nu se regăsește această diminuare de volum; acest fapt leagă complicațiile obstetricale de anomaliile cerebrale din schizofrenie. Cu toate acestea, alte studii arată, dimpotrivă, că și rudele neafectate prezintă o scădere a volumului hipocampului, indicând faptul că probabil atât factori genetici, cât și de mediu influențează dezvoltarea hipocampului la persoanele cu schizofrenie, iar vulnerabilitatea trasată genetic le face în mod deosebit sensibile la agresiunile exterioare. De asemenea, vulnerabilitatea genetică și de dezvoltare pentru schizofrenie se poate manifesta într-un spectru schizofrenic mai larg și nepsihotic, caracterizat printr-o gamă de deficite cognitive și sociale subtile.

Studiile neuropatologice au confirmat constant datele de imagistică cerebrală, dar au fost mult mai puțin consistente în privința rezultatelor histopatologice. Este cunoscut faptul că în cursul celui de-al doilea trimestru de viață fetală există o importantă migrație neuronală de la matricea germinală periventriculară spre cortex (Dazzan P. et al., 2002). Lucrări publicate în anii '80–'90 au sugerat că această migrație este perturbată în schizofrenie, cu consecințe asupra cortexului entorial și hipocampului, dar din păcate aceste studii nu au putut fi reproduse. Modificări histopatologice în schizofrenie există, constând în reducerea dimensiunilor neuronale, scăderea densității și lungimii dendritice, adică pacienții au neuroni mai mici, cu mai puține arborizații dendritice, afectând mai ales cortexul frontal, hipocampul și girul cingulat (Delisi L.E., et al., 1999). Acestea influențează într-un mod mai puțin

clar ariile subcorticale și în special talamusul dorsomedial. Anomaliile citoarhitectonice ar putea desigur să fie consecința tulburărilor timpurii de neurodezvoltare, dar influențele de mediu apărute mai târziu în cursul vieții și procesul propriu-zis de îmbătrânire nu pot fi total scoase din discuție (Selemon L.D. et al., 1999). Evidentă însă este lipsa semnelor clasice de neurodegenerare în creierul schizofrenilor, iar absența generală a gliozei argumentează puternic împotriva debutului la vârsta adultă a procesului degenerativ. La vârsta adolescenței se produce o importantă reorganizare a conexiunilor corticale, implicând moartea sinaptică programată (Feinberg I., 1983). Eliminarea conexiunilor sinaptice redundante ar conduce la o utilizare mai eficientă a rețelelor neuronale, ceea ce permite adolescentului să își dezvolte abilități cognitive tot mai complexe și mature. Studii neuropatologice raportează reducerea volumului materiei cenușii frontale, creșterea densității neuronale și pierderea markerilor sinaptici, în timp ce evaluări de spectroscopie MRI arată diminuarea producției și reducerea sinaptică excesivă. Studiile de imagistică funcțională raportează hipofrontalitate și sunt compatibile cu evaluările neuropsihologice care relevă deficitele cognitive de tip prefrontal. Toate aceste observații converg în a susține ideea că schizofrenia ar putea fi asociată cu un exces de pruning al cortexului prefrontal care se petrece în adolescență, ipoteză care este cunoscută sub denumirea de model tardiv de neurodezvoltare (Keshavan M.S. et al., 1994).

Cu toate dovezile neurobiologice și neuropsihologice incontestabile, care converg în demonstrația că schizofrenia este consecința dezvoltării unor rețele neuronale aberante, implicarea factorilor sociali de risc a

rămas o constantă în explicarea etiopatogeniei bolii, chiar dacă nu a fost întotdeauna demonstrată cauzalitatea lor directă. Studii mai noi sau mai vechi abordează aspecte psihosociale cum sunt: relațiile afective precoce (separarea de mamă, adopția, maternajul deficitar) (Maki P. et al., 2003), efectul faptului de a trăi în oraș (Pedersen C.B. et al., 2001, Harrison G. et al., 2003), riscul asociat cu izolarea (Van Os J. et al., 2000), efectul emigrării, abuzul de substanțe psihoactive, evenimentele existențiale adverse și stresul. Rămâne totuși dificil de a exclude faptul că evenimente existențiale adverse actuale ar putea fi precipitate de psihopatologia preexistentă sau de trăsăturile de personalitate ale pacientului. Cu toate acestea există dovezi care susțin rolul stresului în cauzarea sau precipitarea psihozei: experimente pe animale arată cum indivizii expuși la insulte developmentale devin în mod particular vulnerabili la stres.

Conceptul de schizofrenie ca tulburare de dezvoltare poate fi susținut de cele trei modele construite pe baza ideilor din psihopatologia de dezvoltare: precoce, tardiv și „de risc".

Modelul neurodevelopmental precoce consideră cauza primară a schizofreniei ca fiind o leziune statică, apărută în timpul dezvoltării creierului fetal, deci de origine perinatală, fie neurogenetică, fie de mediu (infecții virale sau hipoxie fetală). Argumentele care susțin această ipoteză sunt studiile anatomice — care nu constată procese de gliază, caracteristice neurodegenerării — și dovezile indirecte constând în observațiile asocierii schizofreniei cu afectarea premorbidă cognitivă și socială și cu anomaliile fizice minore. În copilărie, leziunea este

relativ silențioasă, dând doar modificări subtile ale comportamentului. În adolescență, leziunea interacționează cu procesul de maturizare normală a creierului (mielinizarea circuitelor corticolimbice, remodelarea și eliminarea sinaptică), conducând la psihoză.

Modelul neurodevelopmental tardiv susține că evenimentele neuropatologice cheie din schizofrenie apar ca rezultat al dezvoltării anormale a creierului în adolescență, când se produce o eliminare sinaptică și dendritică excesivă, determinând o conectivitate neuronală aberantă și, consecutiv, simptomele psihotice. Eliminarea sinaptică excesivă din timpul adolescenței este doar o amplificare a procesului normal de remodelare neuronală care începe din copilărie. Schimbările majore regresive din adolescență cu remodelarea conexiunilor neuronale sunt probabil controlate genetic, eliminarea sinaptică din schizofrenie reprezentând o extremă a variației normale. În cadrul acestui model, anomaliile premorbide din copilărie sunt văzute ca factori de risc nespecifici și nu ca manifestări precoce ale unei neuropatologii schizofrenice subiacente.

Modelul „de risc" susține că patologia cerebrală precoce sau tardivă reprezintă mai degrabă un factor de risc decât o cauză și efectele ei pot fi înțelese doar în lumina unei expuneri individuale la alți factori de mediu — protectori sau de risc. Această abordare reprezintă un model probabilistic pentru debutul schizofreniei, în care dezvoltarea cerebrală aberantă exprimată sub forma dificultăților neurocognitive va interacționa cu mediul pentru a declanșa boala.

Numeroasele studii au adus dovezi în sprijinul ipotezei neurodevelopmentale, dar, cu toate acestea, nu poate

fi totuși exclus total aportul proceselor neurodegenerative în cursul schizofreniei. S-au efectuat studii care au urmărit evoluția în timp a modificărilor structurale cerebrale și au găsit că acestea se accentuează treptat, deși nu există procesul tipic degenerativ de gliază, progresia anomaliilor cerebrale în timp fiind asociată cu forme clinice mai severe, cu prognostic mai prost (Velakoulis D. et al., 2000). Dar nu toate lucrările comunică aceste modificări morfologice progresive, în unele cazuri anomaliile structurale cerebrale existând deja la debutul bolii. Privind dintr-o altă perspectivă, exprimarea genelor legate de vulnerabilitatea la schizofrenie se realizează diferit în funcție de stadiul de neurodezvoltare și de regiunea cerebrală afectată și, în felul acesta, extinderea conceptului de neurodezvoltare la nivelul întregului ciclu al vieții elimină dilema neurodezvoltare–neurodegenerare din domeniul modificărilor cerebrale din schizofrenie.

În cadrul controversei neurodezvoltare-neurodegenerar, o problemă importantă este aceea a elementelor pe care modelul neurodevelopmental nu le poate explica. Una dintre primele întrebări este de ce evenimente care s-au produs în perioada fetală sau prenatală pot să determine simptomele psihotice cu atât de mulți ani mai târziu. Maturarea creierului este un proces prelungit care se continuă și după adolescență. Leziunea rămâne silențioasă până când procesul maturațional expune circuitele neuronale deviante dar care nu au fost funcționale în cursul copilăriei. Teoria developmentală tardivă, spre deosebire de cea precoce, postulează că, cel puțin unele din anomaliile cruciale de dezvoltare se petrec în adolescență. După cum am mai menționat, procesul maturațional implică și eliminarea sinaptică programată din adoles-

cență, iar schizofrenia ar putea fi rezultatul unei eliminări sinaptice excesive, care conduce la conexiuni neuronale anormale și, implicit, la simptome psihotice.

Poate că dovezile cele mai clare provin din studiile de psihoză discordantă cu debut precoce, adică înainte de 13 ani (Voudras A. et al., 2003). În aceste cazuri se constată o pierdere a volumului cerebral dinspre zonele occipitale spre cele frontale pe măsură ce avansează spre adolescență (Sporn A.L. et al., 2003). Întrebarea care rămâne privește cauza care ar produce această eliminare sinaptică aberantă. În neurodezvoltare, acest proces este reglat genetic, iar genele de risc pentru schizofrenie ar putea să-și exercite unele dintre efecte prin compromiterea maturării corticale. Experiența și învățarea pot influența selectiv supraviețuirea unor sinapse și, în acest fel, mediul social poate, de asemenea, să participe la configurarea maturării cerebrale. De aceea factorii genetici de risc, evenimentele de mediu și interacțiunile acestora pot să interfere procesul sinaptic de eliminare care se petrece în adolescență în cortexul în curs de maturizare și să conducă în final la instalarea sindromului discordant.

Schizofrenia cu debut tardiv reprezintă o provocare în plus pentru această teorie a neurodezvoltării. În mod special este dificil de explicat prin acest mecanism cum se declanșează boala la vârsta adultă sau chiar înaintată, mai ales în cazurile cu adaptare premorbidă normală. O problemă care se pune în acest context este aceea a factorilor care infulențează vârsta de debut a psihozei (Voudras A. et al., 2003) și felul în care se corelează cu debutul în general mai precoce la bărbați decât la femei. O altă observație este aceea că la pacienții cu istoric familial de schizofrenie, debutul are loc mai devreme decât

la cazurile cu mai puțină încărcătură genetică. De asemenea, complicațiile obstetricale se corelează cu un debut mai precoce, ca și alți indicatori de anomalii de neurodezvoltare, cum ar fi deficitele cognitive și comportamentale premorbide, anomaliile minore fizice și de structură cerebrală. O explicație posibilă pentru faptul că pacienții cu debut tardiv al psihozei au mai puțină încărcare genetică pentru schizofrenie și risc mai crescut la rude pentru boli afective ar putea fi aceea că ar avea o boală diferită, cu factori etiologici comuni cu psihozele afective și cu simptome provocate de degenerarea cerebrală.

Se poate concluziona că rolul anomaliilor de neurodezvoltare este mai important în schizofrenia cu debut precoce (Voudras A. et al., 2003) și devine treptat mai puțin evident odată cu creșterea vârstei debutului, adică doar o parte din vulnerabilitatea pentru schizofrenie poate fi atribuită anomaliilor de dezvoltare cerebrală.

Explorând efectul deficiențelor de dezvoltare asupra sistemului dopaminergic mezolimbic se pot găsi unele răspunsuri care să explice mecanismul prin care un tânăr mai izolat social, cu unele deficite cognitive și idei mai neobișnuite, devine pacient psihotic florid. Ipoteza dopaminergică din schizofrenie este susținută, după cum se știe, de faptul că toate medicamentele antipsihotice blochează receptorii D2, în timp ce agoniștii dopaminei accentuează simptomele pozitive. De asemenea, imagistica cerebrală funcțională a evidențiat — prin tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET) — că pacienții cu schizofrenie acută eliberează dopamină în exces și că există o relație clară între severitatea simptomelor psi-

hotice și această eliberare, fapt care susține existența în schizofrenie a unei transmisii dopaminergice accentuate, predominant prin dezechilibre presinaptice. Totuși, pentru că dezechilibrele dopaminergice nu se constată la pacienții în remisie, se poate deduce că acestea sunt mai degrabă asociate cu faza de simptome active, decât trăsături permanente ale bolii. Deci anomaliile dopaminergice sunt necesare, dar nu suficiente pentru a explica schizofrenia.

Schizofrenia poate fi privită ca o consecință a unei conectivități neuronale cerebrale anormale. Mai multe mecanisme sunt incriminate în aceste anomalii ale conectivității:

a) un exces în procesul fiziologic de reducere sinaptică,
b) o exacerbare a procesului de moarte celulară programată (apoptoză),
c) o disfuncționalitate în reglarea generării și degenerării celulelor progenitoare pentru celulele neuronale și gliale.

Procesul patologic răspunzător pentru debutul schizofreniei ar putea depinde de interacțiunea între defectul primar, vulnerabilitatea genetică și derularea programului natural de neurodezvoltare. Impactul la distanță al acestui defect primar ar putea fi explicat prin crearea unor circuite anormale, care intră cu succes în cursa pentru supraviețuire, în timp ce circuitele normale nu se mai formează sau sunt structural dezavantajate sau chiar eliminate. Unii autori au studiat electroencefalografic aspecte care ar putea lega debutul schizofreniei de tulburări ale conectivității temporale și ale sincroniei gamma (Symond M.B. et al., 2005). Rezultatele obținute sugerează

că pacienții aflați la primul episod de schizofrenie prezintă o scădere globală și o întârziere a conectivității temporale, care ar fi congruentă cu deficitele cognitive de integrare perceptuală din această boală și care ar releva posibilitatea ca afectarea sincroniei de distribuire a sarcinilor neuronale să fie un marker pentru debutul schizofreniei. Creierul tânăr prezintă o capacitate crescută de compensare a disfuncției unor sisteme, prin crearea de noi circuite, care sunt însă tranzitorii, iar pe fondul unui sistem prematur de conexiuni, apariția bolii coincide cu perioada de maturare fiziologică a sistemului afectat.

Interesantă în acest sens este cronologia apariției tulburărilor de tip psihotic în bolile cerebrale congenitale și anume apariția lor după perioada adolescenței, chiar dacă anomaliile cerebrale sunt prezente cu mult mai devreme. Implicarea neurotransmisiei dopaminergice în schizofrenie este astăzi unanim acceptată, descriindu-se atât o hipofuncție dopaminergică la nivelul cortexului prefrontal, răspunzătoare de tulburările cognitive și de simptomele de tip negativ, cât și o hiperfuncție dopaminergică limbică (prin dezinhibiție), răspunzătoare de simptomele de tip psihotic și implicată în primul rând în responsivitatea terapeutică. Studii neuroimagistice au arătat că hipofuncția dopaminergică prefrontală este însoțită de un grad de atrofie proporțională cu rata metabolică. Acestui fenomen, numit dezinhibiție prefrontală, i-au fost atribuite efecte neurotoxice, implicând creșterea volumului LCR proporțional cu durata bolii, precum și efecte de hiperstimulare limbică cu hiperactivarea hipocampului. Susținătorii acestei teorii incriminează o anomalie de neurodezvoltare în declanșarea acestui lanț neuropatologic.

În sensul acestor ipoteze, media vârstei la debutul simptomatic al schizofreniei coincide cu perioada de maturare a sistemului dopaminergic, iar involuția sa fiziologică legată de vârstă se asociază cu exacerbarea simptomelor cognitive și negative, prin accentuarea hipofuncției dopaminergice prefrontale, simultan cu ameliorarea parțială a simptomatologiei pozitive, prin diminuarea hiperfuncției dopaminergice limbice, la pacienții cu evoluție cronică a bolii. Persoanele cu risc genetic crescut de schizofrenie prezintă anomalii structurale cerebrale, considerate markeri de trăsătură sau de vulnerabilitate, asemănătoare, dar nu identice cu cele descrise în schizofrenie; apariția simptomatologiei s-ar asocia unui alt tip de modificări structurale (Lawrie S.M. et al., 2001).

Tot în cadrul studiilor neuroimagistice a fost emisă și ipoteza producerii unei leziuni precoce în timpul neurodezvoltării, la nivelul hipocampului stâng. Aceasta ar determina o vulnerabilitate a hipocampului la injurii ulterioare, în perioada de tranziție către perioada manifestă a bolii, cu impact bilateral asupra hipocampului (Velakoulis D. et al., 2000). Noțiunea de anomalie de neurodezvoltare nu exclude posibilitatea unor modificări de tip neuroplastic, eventual reversibile. Regresia conexiunilor sinaptice nu este privită ca un fenomen ireversibil și inabordabil terapeutic, dovezi semnificative în acest sens fiind unele remisiuni spectaculoase apărute sub tratamente cu antipsihotice novel în unele cazuri cu evoluție cronic-deteriorativă de lungă durată.

Dopamina este un mediator central al motivației și impactului emoțional în răspunsul normal la stimuli. Există studii care susțin ideea că psihoza acută ar fi o tulburare indusă de un influx dopaminergic aberant (Kapur

J. et al, 2003). În circumstanțe normale, stimulul induce pe căile mediate dopaminergic răspunsuri emoționale reflectate de gânduri și comportamente adecvate. În psihoza acută apare o transmisie dopaminergică exagerată, nesincronizată cu stimulii. Dereglarea dopaminergică conduce la manifestări emoționale și motivaționale inadecvate la stimulii externi sau interni, o atribuire aberantă a impactului, care se perpetuează în absența continuării stimulării. Kapur J. (2003) sugerează că ideile delirante s-ar dezvolta ca o tentativă de explicare sau interpretare a atribuirii eronate a efectului emoțional, iar halucinațiile ar putea fi înțelese ca rezultând din impactul accentuat la reprezentările interne ale percepțiilor și amintirilor. Pe baza unor recente cercetări, s-a emis ipoteza că dereglările dopaminergice s-ar datora sensibilizării sistemului dopaminergic mezolimbic (Laurelle M., 2000), sensibilizarea fiind un proces care se produce ca răspuns la expunerea repetată la un stimul stresor. Fenomenul devine aparent după întreruperea și reluarea ulterioară a expunerii la stimul și deci se exprimă cu o întârziere care poate fi de luni sau chiar ani față de momentul inducerii. Vulnerabilitatea față de instalarea fenomenului de sensibilizare ar depinde de stadiul de dezvoltare a creierului, ceea ce a condus autorul la folosirea termenului de sensibilizare endogenă în schizofrenie. Cea mai evidentă expresie neurobiochimică a sensibilizării este eliberarea crescută de dopamină indusă de substanțe psihostimulante. În schizofrenie sensibilizarea poate fi stabilizată în cursul perioadelor de remisiune clinică, iar blocada receptorilor dopaminergici indusă de antipsihotice poate permite extinderea progresivă a stării de sensibilizare.

Această sensibilizare la dopamină, care reprezintă o legătură între disfuncția biologică și simptomele schizofreniei, ar putea fi explicată de neurodezvoltarea anormală care vulnerabilizează căile dopaminergice, rezultând în final o afectare a controlului transmisiei în sistemul mezolimbic dopaminergic. S-a demonstrat și prin studii pe animale că subiectul al cărui creier a suferit injurii perinatale va dezvolta un sistem dopaminergic predispus la dezechilibre la vârsta matură, de exemplu, leziunile hipocampului provocate artificial au rămas relativ silențioase până la vârsta adultă (Murray R.M., Bramon E., în Kaplan și Sadock's, 2005).

La om stresul perinatal poate induce alterări și hiperactivitate dopaminergică subcorticală, iar ischemia cerebrală determină scăderea densității receptorilor striatali D2 cu atât mai mult cu cât crește severitatea injuriei. Există numeroase dovezi că alterări ale dezvoltării corticale pot afecta capacitatea căilor dopaminergice de a răspunde normal la stres, în sensul sensibilizării endogene care va induce simptomele pozitive ale schizofreniei (Laurelle M, 2000).

Neurodezvoltarea deviantă în viața timpurie determină hiperresponsivitatea neuronilor dopaminergici mezolimbici în fața influențelor mediului, cum ar fi stresul sau substanțele psihoactive, hiperresponsivitate care se va manifesta cu ani mai târziu. Sensibilizarea odată stabilită, stresori tot mai mici vor produce o eliberare excesivă de dopamină, care va media atribuirea aberantă a impactului stimulilor interni și externi, care în final se va manifesta ca simptomatologie psihotică.

Capitolul 2

Problematica premorbidă și prodromală în schizofrenie — corelații evolutive și prognostice

Incidența schizofreniei este de aproximativ 1 caz nou pe an la 10 000 locuitori. Meta-analize recente indică faptul că bărbații se îmbolnăvesc de aproximativ 1,4 ori mai mult decât femeile, iar vârsta medie de debut pentru faza psihotică este puțin peste 20 de ani, debutul fiind mai devreme la bărbați.

Faza prodromală a schizofreniei a fost recunoscută încă din vremea lui Eugene Bleuler. Conceptul de prodrom a fost limitat la viziunea retrospectivă, astfel că pacienții pot fi descriși ca prezentând manifestări prodromale numai după ce s-a produs debutul bolii. De aceea autorii care evaluează în prezent această simptomatologie (McGorry P.D. et al., 1996) descriu de exemplu starea mentală la risc sau pacienții cu risc înalt. Noțiunea de prodrom rămâne valabilă pentru familiaritatea ei și pentru a semnala faptul că este vorba de o stare simptomatică. Studii epidemiologice clare pentru faza prodromală a schizofreniei nu sunt disponibile, dar se poate

aprecia că vârsta medie de apariție este cu 1–2 ani mai devreme decât debutul schizofreniei. Pe de altă parte, având în vedere faptul că obișnuitele criterii pentru faza prodromală identifică și cazuri fals-pozitive, este de așteptat ca epidemiologia stărilor prodromale să difere din unele puncte de vedere de cea a schizofreniei. Ceea ce rămâne ca problemă deschisă și în prezent pentru schizofrenia prodromală este dilema predicției și intervenției precoce (Davidson M. et al., 2004).

Numeroase studii (Hafner H. et al., 1994) indică simptome nespecifice ca anxietatea și depresia, ca predominante în etapele prodromale. Acestea sunt de obicei urmate sau însoțite de simptome negative, cum este pierderea voinței și retragerea socială, precum și de modificări cognitive, ca dificultățile de atenție sau memorie. Simptomele pozitive (tulburările de percepție, ideile de referință, suspiciozitatea) se dezvoltă târziu, odată cu debutul iminent al psihozei. Au fost concepute recent criterii de diagnostic prospectiv pentru prodromul schizofreniei care să prevadă debutul psihozei în viitorul apropiat, pe baza descrierilor retrospective și a unor studii de criterii preliminare (McGorry P.D. et al., 2002). Aceste criterii identifică un grup de pacienți simptomatici cu risc înalt de evoluție spre un prim episod de schizofrenie în următorul an. Criteriile, folosite în evaluări prospective ale diagnosticului în faza prodromală (Miller T.J. et al., 2002), cuprind trei subgrupe prodromale:

1) cu simptome pozitive ușoare (idei neobișnuite, suspiciozitate, grandoare, anomalii perceptuale) cu debut sau agravare în ultimul an, cu o frecvență de cel puțin o dată pe săptămână în ultima lună,

2) sindrom psihotic intermitent cu durată scurtă (conținut al gândirii franc psihotic, suspiciozitate, grandoare, anomalii perceptuale sau de organizare a comunicării), cu debut în ultimele 3 luni, timp de cel puțin câteva minute pe zi, măcar o dată pe lună,
3) risc genetic înalt și deteriorare funcțională (cuprinzând persoane cu rude de gradul 1 cu psihoză sau personalitate schizotipală la cel în cauză, precum și declin funcțional substanțial în ultimul an).

Autorii au conceput și utilizat un interviu structurat pentru sindroame prodromale și o scală pentru simptome prodromale. Criteriile de diagnostic al prodromului cer ca pacientul să fie în mod curent simptomatic, deci introduc o populație clinică, din următoarele motive: simptomele îi tulbură pe ei înșiși și familiile lor, pacienții și familiile solicită adesea terapie, cei în cauză prezintă o netă deteriorare funcțională și afectare cognitivă.

Se impune discutarea diagnosticelor diferențiale care pot crea confuzii sau pot întârzia diagnosticul de sindrom prodromal al schizofreniei. Cea mai obișnuită situație este aceea a diferențierii de depresia cu manifestări psihotice. Simptomele depresive sunt frecvente în schizofrenie în istoria naturală a bolii, inclusiv în stadiile precoce ale afecțiunii, așa cum este cazul fazei prodromale. Deși simptomele depresive sunt obișnuite la pacienții prodromali, cei mai mulți dintre acești pacienți nu îndeplinesc integral criteriile pentru un sindrom depresiv major complet (Wassinik T.H. et al., 1999). Dispoziția depresivă în faza prodromală a schizofreniei este trăită ca o pierdere a emoțiilor și ca descurajare, mai mult decât tristețe, autoblamare sau chiar iritabilitate.

Unii pacienți relatează că se simt deprimați dar nu sunt siguri în legătură cu acest lucru, dar cei din jur le-au spus că depresia este probabil cauza dificultăților lor. Alții se pot plânge de scăderea energiei, a intereselor, a concentrării sau au insomnie sau gânduri suicidare. Câțiva dintre ei prezintă totuși simptome melancolice: insomnia tardivă, pierderea apetitului sau scădere ponderală, sentimente de vinovăție. Prezența depresiei în tabloul clinic al schizofreniei pare să fie susținută de modelul genetic al continuumului cu tulburările afective (Subotnik K.L. et al., 1999).

Alte diagnostice diferențiale care trebuie abordate sunt tulburarea de personalitate schizotipală și borderline, tulburarea de atenție deficitară, tulburarea obsesiv-compulsivă. Tulburarea schizotipală debutează tot în adolescență cu simptome pozitive atenuate ca și sindromul prodromal, dar este stabilă în timp. Dacă episoade psihotice scurte apar în condiții de stres, fiind însoțite de un pattern de relații interpersonale intense, dar instabile și de impulsivitate, este vorba mai degrabă de o tulburare de personalitate borderline. Tulburarea de atenție debutează înainte de adolescență, iar dacă simptome pozitive ușoare, cu debut după pubertate se asociază cu o scădere a atenției recent instalată, ceea ce trebuie luat în considerație este un sindrom prodromal. Și, în sfârșit, dacă pacienții prodromali prezintă gânduri intruzive, acestea sunt în general mai puțin stereotipe, mai puțin egodistonice, mai puțin asociate cu clasicele teme obsesiv-compulsive cum este contagiunea și mai puțin frecvent asociate cu conduite compulsive.

Tratamentul schizofreniei s-a îmbunătățit substanțial din 1950 încoace. Cu ajutorul celor mai moderne terapii,

cei mai mulți pacienți sunt apți să trăiască în comunitate și nu în spital și să se angajeze activ în eforturile de reabilitare. Recuperarea completă continuă totuși să fie o excepție mai degrabă decât regula și mulți pacienți rămân cu un grad de dizabilitate cronică stabilă refractară la tratamentele uzuale. În ultimii ani, detectarea și intervenția precoce au atras un interes crescând, ca o potențială paradigmă a prevenirii dezvoltării dizabilității cronice și a creșterii eficienței terapiei. Accentul pare să cadă pe depistarea și intervenția în faza prodromală a bolii.

Din punct de vedere conceptual schizofrenia poate fi împărțită în 3 faze:

- Prima este aceea premorbidă, o perioadă asimptomatică, de obicei subtilă, a modificărilor stabile care au început de la naștere.
- A doua este faza prodromală, o perioadă simptomatică cu severitate crescândă, care începe de obicei după pubertate și durează 1–2 ani. Nu toți pacienții își amintesc perioada prodromală, dar 80–90 la sută dintre ei o fac.
- Faza psihotică începe cu primul simptom propriu-zis psihotic, când pacientul nu mai are insight asupra nerealității trăirilor lui și se consideră că începe primul episod de boală. Pentru cei mai mulți dintre pacienți, severitatea tulburării continuă să crească după debut timp de câțiva ani cel puțin.

Informații despre perioada premorbidă sunt disponibile din 3 surse: studiile de cohorte de la naștere, studiile copiilor cu risc genetic și studiile longitudinale ale altor grupuri.

Studiile cohortelor de la naștere arată că acei copii care vor deveni schizofreni au o deviație standard cu

0,5–1 mai mică decât lotul de control pentru testele coeficientului de inteligență. Un studiu recent condus de Michael Davidson și colaboratorii (1999) a arătat care teste de la adolescenții de sex masculin au fost asociate 10 ani mai târziu cu spitalizări pentru schizofrenie. Persoanele care au dezvoltat mai târziu schizofrenie au avut deficite semnificative în funcționarea socială, abilitățile organizaționale, funcționarea intelectuală, comparativ cu cei care nu au făcut boala. Este posibil ca o parte din cei care s-au îmbolnăvit devreme în cursul intervalului de 10 ani să fi fost de fapt evaluați în perioada prodromală și nu în cea premorbidă.

Concluziile a 6 studii prospective pe termen lung pentru copii cu risc pentru schizofrenie au sugerat asocierea mai multor factori pentru psihoză incluzând gripa mamei în perioada de gestație, complicațiile obstetricale, deficitele neurointegrative în copilăria mică, separarea în cursul primului an de viață, deficitele sociale, afective și de coordonare motorie în copilăria mică, disfuncțiile sociale în perioada copilăriei târzii, deficitele de atenție și neurocomportamentale, precum și coordonarea motorie săracă în preadolescență și absența mediului familial protector. Capacitatea predictivă a deficitelor cognitive pentru dezvoltarea schizofreniei a fost investigată de Joachim Klosterkotter și colaboratorii (2001) folosind scala Bonn de evaluare a simptomelor bazale (BSABS). Au fost studiați 160 pacienți considerați a prezenta risc genetic pentru schizofrenie. La evaluarea inițială nici unul dintre ei nu a prezentat simptome psihotice. La reexaminarea după aproximativ 10 ani, o foarte mare proporție (49%) prezenta diagnosticul de schizofrenie.

Unele dintre aspectele psihopatologice precoce au fost evaluate ca având un mare rol predictiv pentru boală: sensibilitate, specificitate și putere predictivă pozitivă în populația deja considerată cu risc genetic înalt:

- simptomele pozitive slabe cum ar fi tulburările percepției vizuale,
- tulburările percepției acustice,
- derealizarea,
- ideile de referință trecătoare,
- experiențele de interferare a gândirii.

Acest test (BSABS) ar putea identifica, pe lângă deficitele premorbide, și simptome caracteristice fazei prodromale. Un alt studiu pe termen lung pentru cei cu factori de risc pentru psihoză a fost efectuat de Loren Chapman și colaboratorii (citat de McGlashan, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2005). Ipoteza a fost că subiecții cu scoruri înalte la scalele pentru aberații perceptuale sau ideație magică au un risc mai mare de a dezvolta psihoză în următorii 10 ani față de cei cu scoruri mici. Din 182 subiecți cu scoruri înalte, 10 au dezvoltat o psihoză în următorii 10 ani (5,5% fiind valoarea predictivă pozitivă) față de 2 din 153 din lotul de control cu scoruri scăzute. Analize suplimentate cu elementele scalei de anhedonie socială au putut crește valoarea predictivă pozitivă.

Au fost descrise 3 pattern-uri de funcționare în cursul fazei premorbide: funcționare bună-stabilă, săracă-stabilă și deteriorativă. Gradul de tulburare în faza premorbidă și durata acesteia sunt variabile individuale — atât de importante, încât unele studii au identificat funcționarea superioară ca factor de risc pentru schizofrenie. Astfel, în ciuda speranțelor aduse de această linie de

cercetare, dezvoltarea unor criterii propriu-zise de diagnostic al fazei premorbide pare a fi încă prematură. Proporția predicției fals pozitive în cazul ipotezelor testate este prea mare pentru a justifica eforturi de intervenție în fazele investigate. Studii amănunțite se impun.

Faza prodromală este prima perioadă simptomatică care începe de obicei după pubertate și este asociată cu un declin rapid în funcționare. Simptomele sunt în general nespecifice, dar asociind o deteriorare a funcționării și având o durată de săptămâni, luni sau ani, în care pacientul devine izolat și tulburat, prezentând adesea depresie și anxietate (Perkins D.O., 2000). În contextul schizofreniei, această perioadă prodromală poate fi concepută și ca fază de debut insidios, ceea ce descrie începutul gradat al bolii cu durată de luni sau chiar ani.

Studii recente investighează relația dintre funcționarea premorbidă și manifestările prodromale, pe de o parte, și elementele clinice la primul episod psihotic pe de altă parte, considerându-le relevante pentru înțelegerea fiziopatologiei schizofreniei și îmbunătățirea managementului acestei boli (Rabinowitz J. et al., 2002); ceea ce s-a constatat a fost că mai mult de jumătate dintre subiecții intervievați la primul episod psihotic avuseseră evidente tulburări premorbide comportamentale, iar anomaliile de funcționare premorbidă au fost asociate cu simptome și manifestări cognitive mai severe la primul episod de boală.

Primul episod de schizofrenie este variabil și reprezintă faza psihotică. Factorii de prognostic relativ bun includ proeminența simptomelor afective, debutul tardiv, debutul acut și absența relativă a simptomelor negative. Totuși, ceea ce indică studiile este un declin

continuu în funcționare în anii ce urmează după primul episod de schizofrenie, cu stabilizare ulterioară.

Este necesar de luat în considerație perioada de timp de la debutul psihozei până la aplicarea primului tratament antipsihotic (durata psihozei netratate); astfel, dacă această perioadă este scurtă, se poate considera că prognosticul este mai bun, dar pentru primul episod de boală durata psihozei netratate este în medie de 1–2 ani, iar la unii indivizi poate fi extrem de lungă, de 10 ani sau mai mult.

Reducerea duratei psihozei netratate poate oferi avantaje terapeutice (McGorry P.D., 2000; Ho B.C. et al., 2001, 2003). Intervenții care ar fi destinate prevenirii schizofreniei în populația generală reprezintă prevenția primară sau universală (McGorry P.D., 2006). Un astfel de exemplu ar fi creșterea accesului la îngrijirile prenatale. Intervențiile adresate indivizilor asimptomatici, dar care prezintă factori de risc (considerați în perioada premorbidă), reprezintă prevenția secundară sau selectivă. Tot la prevenție secundară trebuie încadrate măsurile destinate celor aflați în etapa prodromală, denumite de această dată prevenție indicată. Prevenția terțiară este reprezentată de abordarea pacienților care îndeplinesc criteriile pentru faza psihotică a schizofreniei, intervenție al cărei scop este reducerea dizabilităților și a mortalității.

Rațiunea depistării și intervențiilor precoce este creșterea severității bolii în etapele active ale acesteia, fapt asociat cu creșterea riscului pentru suicid, violență, eșec al dezvoltării traiectoriei psihosociale, alienare socială, comportamente autostigmatizante. Una dintre speranțele intervenției precoce este posibilitatea tratamentului precoce care poate fi asociat cu un prognostic mai bun:

remisiune de lungă durată a simptomelor și scăderea dizabilității reziduale.

Au fost inițiate numeroase studii care să evalueze rezultatele intervențiilor precoce în schizofrenie, cu rezultate amestecate, totuși constante în evidențierea prognosticului clinic mai bun în cazurile la care durata psihozei netratate a fost mai scurtă. Studii foarte recente (Tanaka, 2006; Margari, 2008) evidențiază modificări cerebrale la debutul precoce al schizofreniei prin spectroscopia de rezonanță magnetică cu emisie de protoni și ridică problema dacă perioada chiar premorbidă nu ar trebui privită ca perioadă de boală propriu-zisă — care implicit necesită tratament — în special la persoane cu mare vulnerabilitate genetică, psihosocială sau de mediu.

Ar fi interesant ca meta-analizele unor astfel de studii să poată identifica un interval critic de deteriorare în interiorul duratei psihozei netratate. O posibilitate ar fi aceea ca durata scurtă a psihozei netratate să implice în mod direct un prognostic mai bun, prin faptul că tratamentul ar întrerupe într-un fel procesul de deteriorare. Cealaltă posibilitate ar fi ca durata scurtă a psihozei netratate și prognosticul mai bun să fie ambele consecințele altori factori care urmează să fie identificați și măsurați. Aceștia ar putea include acuitatea debutului și funcționarea premorbidă. Un studiu care a urmărit corelarea funcționării premorbide și durata psihozei netratate a concluzionat că nu există o legătură evidentă între elementele studiate, argumentând faptul că funcționarea premorbidă săracă nu ar fi o cauză pentru durata lungă a psihozei netratate. Alte studii au urmărit efectul duratei psihozei netratate asupra prognosticului folosind

ca lot de control un grup nerandomizat cu durată lungă a psihozei netratate (McGorry P.D. et al., 2002), în care durata psihozei netratate a fost redusă printr-un program special de la 227 la 175 săptămâni, iar pacienții depistați mai precoce au avut o funcționare mai bună și mai puține zile de spitalizare la un an de urmărire de tip follow-up față de pacienți tratați după o depistare obișnuită a bolii.

Relativ la posibilitatea prevenirii degenerării structurale a creierului și a declinului cognitiv, ceea ce s-a constatat a fost că o ușoară reducere a volumului substanței cenușii cerebrale și lărgirea volumului ventriculilor cerebrali reprezintă caracteristicile grupului pacienților cu schizofrenie, dar modificări calitativ similare au fost descrise și la primul episod de boală. Faptul că deficitele structurale sunt deja prezente înainte de debut este un lucru identificat și definit în mod curent. Studii recente aduc totuși rezultate contradictorii în acest sens: Lawrie M.S. et al (2001), pornind de la ideea verificării ipotezei foarte răspândite — că anomaliile fizice și neurologice minore sunt mai frecvente la schizofreni — ajung la concluzia că aceste anomalii sunt mai frecvente la subiecții cu risc înalt pentru schizofrenie, dar nu există diferențe semnificative față de loturile de control, fapt care ar sugera că modificările neurologice și fizice minore sunt markeri non-specifici de dezvoltare și nu sunt mediate de genele schizofreniei. De asemenea, o varietate de deficiențe neuropsihologice este caracteristică pacienților cu schizofrenie, dar observații similare s-au făcut pentru primul episod de boală.

Aceste situații impun investigarea stadiilor precoce și evaluarea oportunității intervențiilor în aceste faze în

speranța influențării cât mai precoce a procesului de instalare a deficitului în cursul dezvoltării sale. În literatură concluziile sunt amestecate în ceea ce privește progresia elementelor structurale și neuropsihologice după debut, totuși studii mai recente au arătat continuarea progresiei deficitelor structurale după debutul primului episod de boală. Dacă tratamentele disponibile în prezent pot să întârzie sau să oprească evoluția deteriorării structurale și neuropsihologice după debut, rămâne să fie demonstrat.

În ceea ce privește criteriile de diagnostic pentru schizofrenia prodromală, au fost găsite ca fiind înalt predictive pentru dezvoltarea psihozei în următoarele 12 luni (McGorry P.D. et al., 2002), aceste criterii arătând un risc prospectiv de conversie de 40%. O rată de conversie de 40% (sau mai mult în alte studii) a fost considerată destul de mare pentru a indica începutul studiilor de intervenție preventivă la pacienții prodromali.

Aceste studii și-au propus ameliorarea simptomelor curente, dar și prevenirea schizofreniei. Deși diagnosticul de prodrom a fost înalt predictiv pentru dezvoltarea psihozei, există totuși diagnostice fals-pozitive. Proporția corectă nu va putea fi cunoscută decât prin urmărirea unui număr mare de pacienți pentru perioade lungi de timp, mai mult decât un singur an. Surse de rezultate fals-pozitive, care pot fi anticipate, includ subiecții cu debut recent al tulburării de personalitate de tip schizotipal, tulburarea bipolară, depresia majoră sau tulburarea obsesiv-compulsivă. La pacienții urmăriți în studii, cei mai mulți dintre cei care nu au dezvoltat psihoza au rămas prodromali la un an, doar câțiva s-au remis în decurs de un an. În funcție de felul în care sunt folosite

criteriile de diagnostic, ar fi posibil ca o parte din cei care nu au devenit psihotici să reprezinte de fapt cazuri fals fals-pozitive, adică situații de boală care au rămas nedetectate. Totuși un procent din pacienții prodromali la momentul diagnosticului inițial au avut de fapt „tulburări emoționale tranzitorii", care se vor remite spontan, acestea fiind adevăratele cazuri fals-pozitive.

Criteriile de diagnostic prodromal produc în mod sigur și diagnostice fals-negative. Deși în cazurile prezentate de studii nu s-au găsit situații în care să se dezvolte psihoză în decurs de un an la cei care nu au prezentat simptome prodromale, totuși s-a observat că unii subiecți au dezvoltat în anul respectiv simptome prodromale. Astfel, este necesar să subliniem că în mod obișnuit criteriile de diagnostic prodromal nu diagnostichează toți pacienții prodromali, ci doar pe aceia care prezintă un risc iminent de a evolua spre psihoză. Pacienții prodromali care vor dezvolta schizofrenia (adevăratele cazuri pozitive) vor putea beneficia de o durată 0 a psihozei netratate. În momentul actual se știe relativ puțin despre evoluția bolii la acești pacienți, dar studiile sugerează că spitalizarea este doar rar necesară, iar remisiunea de calitate funcțională înaltă este regula, cel puțin pe termen scurt.

Sunt, desigur, importante evaluările modalităților de abordare terapeutică la pacienții depistați în faza prodromală. Ceea ce s-a încercat a fost tratamentul cu antipsihotice atipice, observându-se o rată de conversie (spre psihoză) de 9,7% la cei tratați cu risperidon și o rată de conversie de 35,7% la cei fără antipsihotic. Medicația s-a menținut pentru 6 luni, iar o parte din pacienți au devenit psihotici în următoarele 6 luni după întrerupere.

Studiul indică faptul că antipsihoticele atipice sunt eficiente în prevenirea evoluției spre psihoză a pacienților prodromali, dar și că sunt necesare studii cu durată mai mare de 6 luni. Risperidona a fost folosită în paralel cu terapia cognitivă, astfel că efectele fiecăreia dintre acestea nu pot fi separate și, de asemenea, medicamentul a fost administrat în modalitatea „open-label", astfel că efectul placebo nu poate fi exclus. Un alt studiu a fost efectuat în manieră dublu-orb cu olanzapină versus placebo, constatându-se o ameliorare semnificativ mai importantă la sublotul care a primit medicația antipsihotică. Analize de durată mai lungă se impun.

Pacienții prodromali nu sunt numai la risc de conversie spre psihoză, ci sunt simptomatici, afectați funcțional și solicitând tratament. În prezent se știe relativ puțin despre balanța beneficii–riscuri ale medicației la pacienții prodromali, astfel că studii suplimentare sunt necesare pentru a ghida practica clinică în cazul acestor pacienți. Dacă datele actuale susțin tratamentul pe termen scurt pentru pacienții prodromali, următoarele studii au de investigat durata optimă a terapiei.

Simultan este necesar să se acorde atenție cercetărilor menite să îmbunătățească valoarea predictivă a criteriilor de diagnostic a prodromului, inclusiv evaluarea simptomelor negative, imageria cerebrală structurală și funcțională, testarea neuropsihologică, studiile de electrofiziologie și studiile genetice. Potențiala influență a comorbidității la prima identificare a prodromului trebuie de asemenea să fie studiată.

Este posibil ca medicația, care este doar oarecum eficientă sau chiar ineficientă la pacienții cu schizofrenie cronică, să fie foarte folositoare în stadiile precoce ale

bolii. De aceea antipsihoticele atipice ar trebui studiate sub aspectul mecanismelor care ar putea opri evoluția bolii în stadiile ei incipiente. Procesele neurobiologice care ar putea participa la evoluția precoce a schizofreniei includ stresul oxidativ excesiv și hipofuncția receptorilor glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA). Medicamente potențiale care ar putea fi benefice pentru perioada prodromală sau pentru fazele precoce ale primului episod psihotic includ vitaminele E și C, seleniul, acizi grași esențiali, medicație antioxidantă, lamotrigina, agoniști GABA-ergici, agoniști alfa2adrenergici, agoniști ai receptorilor serotoninergici 2A, agoniști ai glicinei.

Dacă după debutul schizofreniei, durata lungă a psihozei netratate predispune la o evoluție cu dizabilități cronice, atunci durata lungă a psihozei netratate la primul episod poate fi considerată o problemă de sănătate publică importantă.

Capitolul 3

Schizofrenia la debut și tulburări din spectrul schizofreniei — o abordare psihodinamică

Elementele psihopatologice care apar precoce în etapele inițiale ale schizofreniei pot fi în egală măsură simptome prodromale sau manifestări ale bolii care este deja constituită. Principala problemă care se pune în acest context este desigur aceea a abordării terapeutice.

Se discută foarte mult în prezent despre oportunitatea intervenției medicamentoase în aceste etape precoce, dar părerile sunt împărțite, iar consensul este departe de a putea fi atins atât timp cât intră în discuție un principiu esențial al medicinei, și anume acela de a nu face rău; persoanele care prezintă de cele mai multe ori aceste manifestări psihopatologice sunt foarte tinere, adesea chiar adolescenți.

Tulburările din spectrul psihotic pot fi abordate și din perspectivă psihodinamică. Adolescența este o perioadă de tranziție, un timp al căutărilor și schimbărilor. Din nefericire este și perioada apariției unor condiții mintale care pot fi severe așa cum este cazul psihozelor și mai

ales al schizofreniei. În cursul crizelor juvenile pot să apară simptome care să ne facă să ne gândim la o posibilă evoluție către schizofrenie. În această boală fundamentală a adolescenței, cum o consideră unii autori, cu excepția formelor distructive care evoluează mai mult sau mai puțin rapid către stări cronice, există și forme insidioase, șterse, numite de Green (1977) stări preschizofrenice. Aceste stări sunt adesea accesibile psihoterapiei și deși nu sunt vindecabile doar prin această abordare, pot beneficia de ea, în scopul reconstrucției personalității fisurate.

Adolescența, această vârstă de tranziție între copilărie și starea de adult, este o perioadă tumultoasă, neliniștită și neliniștitoare în același timp, o perioadă a căutărilor, dar și a schimbărilor care tind să devină definitive sau în orice caz durabile, stabile pentru o vreme îndelungată. Este de asemenea și din nefericire și perioada apariției unor tulburări psihice severe așa cum sunt psihozele.

În cursul crizelor juvenile sau a stărilor psihopatologice mai mult sau mai puțin constituite apar uneori simptome îngrijorătoare sau doar discrete care ne fac să ne gândim la o posibilă evoluție către schizofrenie. În această maladie fundamentală a adolescenței (cum pe bună dreptate este considerată de unii autori), în afara formelor rapide care destructurează personalitatea și care evoluează către cronicitate, se descriu acele forme insidioase cu manifestări șterse, foarte diferite de forma destructurantă, aparținând parcă altei tulburări (denumite de Green stări preschizofrenice) (1977) și care adesea sunt accesibile la psihoterapie (chiar dacă nu curabile doar prin această abordare, în orice caz benefici-

ind de ea). Înțelegerea problemelor dinamice de bază și acțiunea psihoterapiei sunt foarte importante, deoarece în aceste tulburări este esențială reconstrucția personalității fisurate.

Dar cum arată acești tineri? Anamneza unor astfel de stări este adesea de o sărăcie impresionantă. În ochii părinților comportamentul a fost întotdeauna „normal". Acești copii au pus de-a lungul timpului mult mai puține probleme decât frații și surorile lor: blânzi, ascultători, elevi studioși, uneori în mod deosebit strălucitori, în orice caz cu o situație școlară care satisface întreaga familie. Unii dintre ei par însă puțin prea cuminți, dezinteresați de jocurile camarazilor lor, relativ izolați. În unele cazuri au existat mici incidente ușor depășite și rapid uitate (primele zile de grădiniță trăite dramatic de ex.) sau fobii și ritualuri ciudate care au dispărut și ele. Ceea ce urmează este declinul intelectual, inițial însă puțin spectaculos. Adolescentul strălucit începe să aibă rezultate școlare mediocre fără să poată înțelege nici chiar el însuși cauza, nu-și mai poate concentra atenția sau evoca amintirile. Vidul mental este un obstacol în calea noilor achiziții. În paralel apar și tulburări de comportament: izolare, ostilitate exprimată adesea în mediul familial, perturbări ale conduitelor sociale mergând până la delincvență.

Aceste manifestări par la prima vedere puțin specifice și greu de separat de cele din crizele juvenile, dar sunt marcate de particularități neliniștitoare pentru clinician: contactul cu terapeutul este afectat, ca și cel cu anturajul de altfel, tânărul având uneori un aspect indiferent și tendință spre izolare. Mimica este traversată de mișcări involuntare inadecvate cu conținut psihologic de neîn-

țeles, zâmbete, atitudini ambigui, discordante, conversația este o alternanță imprevizibilă și stranie de tăceri și reflecții „dezacordate". Se pot observa ușor dificultățile de contact social, evitarea privirii, teama de a fi văzut și de a vedea, senzația de a fi spionat, influențat sau amenințat. Există o senzație vagă de persecuție, un sentiment de intruziune, de acțiune exterioară intermitentă, care ajung să desocializeze acești adolescenți și să-i pună în dificultate în toate contactele lor de la școală sau facultate. Putem recunoaște o anulare aproape completă a pulsiunilor sau aspecte sexuale ambigui, neconcretizate însă și cu activități erotice pur psihice, fără contact real. Dacă viața instinctuală este adesea dezordonată, cel mai frecvent este însă nerecunoscută, anulată. Gândirea nu este ca aceea a obsesionalului, prea atașată detaliilor, ci mai degrabă golită, vidată de substanța sa (Bion, 1956, 1957).

Este important să putem citi aceste tulburări discrete pe care subiectul le ascunde, dar la care ne putem aștepta, deoarece ele relevă pierderea contactului cu realul, refularea realității, ceea ce definește nevroza narcisică în sens freudian. La acești adolescenți care nu sunt complet bolnavi, mecanismele de apărare sunt păstrate într-un efort de menținere a legăturii cu realitatea. De aceea aceste aspecte de proiecție interpretativă sau de depersonalizare, de sentiment de angoasă de sine, sunt dublate de fenomene secundare de defensă, ca o încercare de reluare de contact. Observăm că adesea tânărul adoptă fie ritualuri obsesionale, fie atitudini de raționalizare corespunzând unor concepte ideologice de altfel obscure, care reprezintă o tentativă de reasamblare psihică în slujba luptei contra destructurării eului. Aceste aspecte con-

feră alura nevrotică obsesională sau de criză juvenilă a fenomenelor discordante inițial foarte discrete.

În legătură cu geneza acestor perturbări au fost luate în discuție aspecte diferite, dar psihanaliștii sunt de acord că problemele intervin foarte precoce fiind vorba de eșecul dezvoltării primare, de relații perturbate cu mama în primul an de viață. Mamele acestor adolescenți sunt mai particulare, obsesionale sau psihotice, alteori mai greu de definit, stil borderline sau personalități psihopatice. Pe de altă parte, frustrarea orală, kinestezică sau de contact aduce discontinuități, oscilații între imagini parentale perturbate (destinate desigur repetițiilor ulterioare și după primul an de viață) reactivate în momente importante ale existenței în modele, care, asumate la o vârstă precoce, lasă urme care permit subiectului să regreseze în depersonalizare.

În copilărie au fost mai retrași neparticipând la jocurile celorlalți, dar momentul adevărului este pubertatea când ceea ce era încă acceptabil la copil nu mai poate fi așa în faza de adaptare la lumea socializată. Adolescentul rămâne în zona trecutului, refuză universul adultului, regresează fără să găsească ajutorul defenselor obișnuite ale eului, care este fragil, regresia se face într-o manieră masivă eventual angajând apărări ca inhibiția, angoasa, obsesionalitatea. Aceleași mecanisme de apărare eficiente în nevroze aici funcționează prost, iar subiectul se întoarce la forme de organizare din prima copilărie, adesea păstrând pentru mai multă sau mai puțină vreme un nivel intelectual ridicat. Predominanța elementelor obsesionale nu este deloc o situație neobișnuită, dar nu e vorba decât de o defensă contra psihozei; important este să sesizăm contactul cu realitatea

artificial menținut, absența autenticității, a rezonanței expresiei, absența participării afective la dialog ca semne de severitate a tulburării. Totuși clasic descrisa indiferență afectivă a acestor tineri este în realitate străbătută de mișcări emoționale care pot lua forme impulsive intervenind net în relația terapeutică.

Unii autori s-au ocupat de descrierea posibilelor legături între trăsături sau structuri de personalitate (psihotică, schizoidă) și apariția perturbărilor serioase din perioada adolescenței care pot fi preludiul schizofreniei. Studii analitice de caz au arătat că personalitățile schizoide pot prezenta, pe lângă fenomenele caracteristice de depersonalizare și derealizare, tulburări relativ minore sau tranzitorii ale simțului realității, de exemplu sentimentul de artificial, de neautentic cu referire la propria persoană sau la mediul înconjurător, senzația de „perete de sticlă" între sine și lumea exterioară, sentimente de familiaritate sau nonfamiliaritate nepotrivite.

Printre caracteristicile grupului aparent heteroclit de persoane cu personalități schizoide, Fairbairn (1952) găsește trei pe care le ia în discuție în mod special: atitudinea de omnipotență, atitudinea de izolare și detașare, atenția îndreptată către realitatea internă. Atitudinea de omnipotență poate fi supracompensată sau disimulată sub o atitudine superficială de inferioritate sau de umilință sau poate fi și conștient ascunsă ca un secret prețios. Izolarea și detașarea pot fi și ele mascate de o fațadă de sociabilitate sau prin adoptarea de roluri adecvate, iar atenția îndreptată spre realitatea internă este cea mai importantă caracteristică, prezentă în toate cazurile când realitatea internă se substituie celei externe, se identifică sau se suprapune ei. Fairbairn (1952) consideră că fe-

nomenul schizoid central este clivajul eului, dar și că există întotdeauna și la oricine o parte clivată a eului, căci, în termenii Melaniei Klein (1946), poziția fundamentală a psihismului este o poziție schizoidă. Ceea ce contează aici este profunzimea mentală care trebuie sondată pentru a releva clivajul eului, dar cu greu ne putem imagina o persoană cu un eu atât de unificat și stabil astfel încât nici o urmă de clivaj să nu vină la suprafață sub o formă recognoscibilă, care să nu se fi găsit niciodată de-a lungul existenței într-o stare anormal de calmă și detașată în fața unei crize grave, care să nu fi avut impresia trecătoare că se autoobservă din exterior sau straniul sentiment de confuzie prezent–trecut, vis–realitate, sentiment denumit „déjà-vu"; în plus, dacă mai era nevoie, existența visului — acest fenomen universal — dovedește că la nivel profund cu toții suntem schizoizi.

Trăsăturile schizoide pot să existe fără să se facă manifeste în situații obișnuite sau pot să apară la (aproape) oricine în cazuri extreme, dar cei mai mulți oameni dau semne de clivaj al eului numai în situații care implică o importantă reajustare, cum este de exemplu perioada adolescenței. Din punct de vedere libidinal, manifestările clinice schizoide au la origine fixația în faza orală precoce.

În cursul acestei prime faze a vieții și prin influența asupra copilului nedezvoltat și neexperimentat, clivajul eului începe să se producă, existând deci o asociere strânsă între acest clivaj și o atitudine libidinală de încorporare orală. În cadrul acestei atitudini orale precoce, orientarea către un obiect parțial are efectul de a influența tendința schizoidă de a nu-i trata pe ceilalți ca persoane cu valoare proprie.

Schizoidul nu ajunge să discrimineze adecvat între realitatea internă și realitatea externă și tratează obiectele libidinale ca modalități de satisfacere a propriilor nevoi și nu ca obiecte posedând valoare proprie. Orientarea către obiecte parțiale la schizoizi este în mare parte un fenomen regresiv determinat de o relație afectivă nesatisfăcătoare cu părinții și mai ales cu mama într-o etapă ulterioară fazei orale precoce. Tipul de mamă susceptibilă să provoace această regresie — posesivă sau indiferentă — este aceea care nu a reușit să-și convingă copilul că îl iubește ca persoană. Acesta va recuge la soluția regresivă către o formă anterioră mai simplă — relația cu sânul matern ca obiect parțial.

O altă caracteristică a fazei orale precoce este preponderența lui „a lua" asupra lui „a da" ca atitudine libidinală, fapt regăsit la personalitățile schizoide sub forma unei considerabile dificultăți de a da, desigur în sensul afectiv al termenului, echivalent cu a se separa de conținuturi corporale. La persoanele cu tendințe schizoide există prin urmare și o supraevaluare a conținuturilor psihice (echivalente în plan afectiv cu cele corporale), fapt concretizat și prin dificultatea lor recunoscută de a-și exprima sentimentele față de ceilalți ca și cum această expresie ar fi o pierdere de conținut. De aceea pentru mulți dintre ei contactele sociale sunt epuizante, căci dacă se află pentru mai mult timp în compania oamenilor au senzația de a fi „vidați de toată substanța lor".

Defensa contra pierderii afective constă în refularea afectului și o atitudine de detașare afectivă care îi fac să apară ca personalități închise, descriere care este de altfel cât se poate de justă, deoarece angoasa pierderii afective determină ținerea închisă a conținuturilor afective.

Atitudinea orală precoce se caracterizează nu numai prin a lua, dar și prin a încorpora și a interioriza. Ceea ce provoacă regresia este frustrarea afectivă care îl face pe copil să simtă că nu este iubit pentru el însuși de mama sa și că iubirea pentru mama sa nu este valorizată și nici acceptată de ea; astfel, copilul ajunge să considere mama un obiect rău, să judece ca fiind rea exteriorizarea iubirii pentru ea și deci să o rețină în el însuși pentru a o menține (iubirea pentru mama) cât mai bună posibil, iar relațiile de iubire cu obiectele exterioare devin în mod general rele sau, în orice caz, precare. Pentru ei obiectele tind să aparțină mai degrabă lumii interioare decât celei exterioare, iar fixația maternă profundă, dublată de o extremă dependență, induce un sentiment de deprivare și inferioritate. Pentru a atenua sentimentul de pierdere, de sărăcire consecutiv faptului de a da sau de a crea ceva, persoanele cu trăsături schizoide recurg adesea la defense interesante: fie că se comportă ca și cum ceea ce au dat sau creat ar fi fără valoare, fie că își tratează producția ca și cum ar fi făcut întotdeauna parte din propriile conținuturi.

O altă manifestare legată de atenția acordată lumii interioare este tendința la intelectualizare, trăsătură schizoidă foarte caracteristică și corelată cu dificultatea stabilirii unui contact afectiv cu celălalt. Divorțul gândirii de sentiment se exprimă prin substituirea valorilor afective prin cele intelectuale și prin libidinizarea procesului de gândire. Persoanele cu tendințe schizoide au adesea un sentiment de superioritate mai mult sau mai puțin marcat, cel mai frecvent inconștient, provenind din supraestimarea secretă a conținuturilor personale mentale și fizice, precum și din inflația narcisică a eului, venită

din posesiunea secretă a obiectelor libidinale interiorizate (sânul matern și penisul patern) și din identificarea considerabilă cu ele. Secretul ar putea explica aerul misterios al acestor oameni, dar și faptul că se simt diferiți de ceilalți, iar necesitatea profundă a secretului este în parte determinată de culpabilitatea posesiunii obiectelor interiorizate care sunt într-un sens furate.

Una dintre consecințele încorporării caracteristice atitudinii libidinale orale precoce este golirea, „vidarea" obiectului. În condiții de deprivare, angoasa trăită de copil ca o consecință a propriului vid dă naștere la angoasa în fața vidului care afectează sânul matern, vid aparent sau real, dar în orice caz perceput ca rezultat al propriilor eforturi de încorporare, determinând totodată angoasa de a fi responsabil de dispariția și distrucția sânului matern, dar și a mamei însăși. Ceea de simte este că iubirea sa este distructivă pentru cei pe care îi iubește.

Aceste elemente care încearcă să explice modalitățile de funcționare schizoidă sunt regăsite în patologia majoră din schizofrenie, la personalitățile dizarmonice (mai ales cea schizoidă), în stările patologice tranzitorii cu manifestări schizoide, dar și la persoane în cea mai mare parte armonioase care au totuși unele trăsături descrise în cadrul caracterului schizoid. Ar fi desigur de dorit ca înțelegerea acestor mecanisme dinamice să ne poată ajuta cât mai mult în diferențierea stărilor trecătoare de tulburările psihice grave, dar chiar dacă acest lucru nu este întotdeauna posibil, rămâne totuși foarte important să putem înțelege la timp ce se întâmplă cu adolescenții în fața unei crize juvenile așa-zis simple (care desigur că nu este neapărat atât de ușoară) sau în preajma unei situa-

ții mult mai complicate cum este starea descrisă ca preschizofrenică.

Atitudinea terapeutului față de adolescenții cu stări preschizofrenice trebuie să evite toate relațiile contratransferențiale care exprimă teamă, agresivitate, indiferență față de pacient. Este necesar să fie disponibil, stabil, oferind o înțelegere mereu activă; numai în astfel de condiții lumea reală se poate recrea în jurul unei imagini în sfârșit consolidate, căci eșecul primei dezvoltări nu le permite acestor tineri decât atitudini ambigui față de persoanele din jur ale căror modele le sunt oferite de părinți: oscilând între tendința fuzională și dispersia oricărei legături solide. Terapia este dificilă mai ales la început, prin poziția jenată, inhibată, cu perioade de mutism care blochează schimburile, ne întâlnim cu o gândire dificilă, cu senzația de vid și totodată avem de adus prin intermediul relației orale ceea ce pacientul cere. În cazurile favorabile vedem apariția unei relații pe care o considerăm transferențială, dar care poate că reprezintă de fapt mai mult, în sensul că pentru un timp suntem singurul obiect real din viața subiectului; în preajma acestui obiect el poate renunța la angoasa sa și poate să-și restituie poziția de atașament libidinal la lume. Inițial, adolescentul răspunde absolut conformist și se apără de orice atitudine emoțională, dar este posibil totuși să putem pătrunde în lumea interioară înconjurată de o cochilie de indiferență ostilă pentru că eul este dereglat într-o manieră inegală, păstrând porțiuni foarte bine conservate și îndreptate către real.

Ceea ce se poate face în terapie poate fi considerat experiență emoțională corectoare, căci nu vom înlocui pe tatăl rău cu tatăl bun sau pe mama rea cu mama bună,

dar vom crea mai ales o imagine de referință stabilă, nonpunitivă, care în cadrul relației transferențiale permite identificări favorabile.

În terapia cu un adolescent în stare prepsihotică este necesar, poate mai mult decât oricând, să avem multă răbdare, deoarece există teme care nu pot fi abordate decât după un timp mai îndelungat: având în vedere problema fundamentală a stărilor preschizofrenice, aceea a anulării instinctuale, este vorba desigur despre înțelegerea valorilor instinctuale, relațiile cu sexul opus, culpabilitatea masturbatorie la băieți și integrarea feminității la fete.

Sentimentul de vid, parazitismul gândirii, fisurarea personalității pot fi ameliorate în aceeași mișcare de acces la real care permite transferul, dar și prin interpretările cu valoare uneori inițiatică și organizatoare în identificări de care orice adolescent are nevoie. În fața bulversării narcisice suntem puși în situația de a reconstrui un corp care să se poată opune depersonalizării prin armonizarea raportului adolescentului cu el însuși, fapt care conține desigur secretul relațiilor cu lumea exterioară; tânărul află puțin câte puțin că pentru a se adapta celorlalți sau pentru a iubi trebuie mai întâi să se adapteze sieși și să se iubească pe sine sau cel puțin să se accepte. Este un drum dificil, chiar pentru adolescentul cu o criză juvenilă obișnuită și cu atât mai mult pentru cel marcat de o tulburare preschizofrenică.

Capitolul 4

Deficitele cognitive în schizofrenie și corelații cu etapele precoce ale tulburării

Tulburările proceselor cognitive în schizofrenie au fost observate și descrise de multă vreme încă de către Kraepelin și Bleuler, fiind considerate trăsături esențiale ale acestei boli. Tehnici moderne de evaluare aplicate în cadrul a numeroase studii actuale au demonstrat stabilitatea în timp a unor anomalii cognitive (Hoff A.L. et al., 1999; Addington J. et al., 2002; Harvey P.D. et al., 2005) precum și existența lor precoce în decursul desfășurării procesului patologic (Neuchterlein K.H. et al., 1994). Studiul deficitelor cognitive din schizofrenie a devenit o direcție centrală în cercetarea ultimei decade, acest interes recent structurându-se pe o lungă și bogată tradiție clinică și experimentală.

Deja Kraepelin identificase în schizofrenie implicarea a multiple arii cerebrale și funcții cognitive, cu accent pe anumite aspecte ale atenției și controlului cognitiv, care au rămas elementele centrale ale cercetării contemporane. Descrieri amănunțite și interpretări ale aspectelor

cognitive ale psihozei discordante datează de mai mult de o jumătate de secol, cu exemplificări particulare pentru schizofrenia cronică, unde autorii au găsit cele mai importante deficite în domeniile atenției, concentrării, abilităților de planificare și de anticipare (Rapaport D. et al., 1945), dar și dificultăți semnificative în învățarea materialului nou, gândirea abstractă și eficacitatea globală a funcționării intelectuale. Ceva mai recent (Shakow D., 2005) găsea o scădere a procesului de control cognitiv în schizofrenie, anticipând astfel noțiunea de deficit al contolului executiv, prin observația că pacienții păreau să funcționeze la un nivel sub cel considerat a fi adevărata lor capacitate, având dificultăți în menținerea adecvată a selecției stimulilor exteriori și a răspunsurilor selective. Faptul că studii atât de timpurii au putut identifica empiric și chiar conceptualiza elemente care ulterior au fost standardizate inclusiv ca și criterii de diagnostic, sugerează că deficitele cognitive sunt semnale realmente puternice în contextul tulburării. Studii mai recente evaluează aspecte particulare ale proceselor cognitive în cursul episoadelor acute psihotice și, dintre acestea, o atenție specială se acordă deficitelor de procesare a informației (Perry W. et al., 2002).

Studiile de imagistică cerebrală au fost primele cercetări care, prin rezultatele obținute, și anume evidențierea prin tomografie computerizată a lărgirii ventriculilor cerebrali la pacienții cu schizofrenie, au marcat o nouă etapă a neuropsihologiei (Johnstone E.C. et al; 1996, Weinberger D.R. et al., 1979, 2001). Aceste descoperiri, care au evidențiat in vivo modificările structurale prezente în schizofrenie, au deschis era abordării schizofreniei ca boală a creierului. S-au adus astfel lămuriri refe-

ritoare la multiplele fațete ale tulburării, contribuind la înțelegerea frecvenței și severității afectării neurocognitive din schizofrenie, a specificității profilelor de afectare cognitivă, a evoluției și a importanței prognostice a acestor deficite. Având în vedere variabilitatea clinică a tulburării la același pacient și la pacienți diferiți, precum și măsura în care deficitele sunt generalizate sau diferențiate, legat de severitatea lor și de posibilitatea ca deficitele să fie prezente la anumite subgrupuri de pacienți, se pun probleme esențiale referitoare la fiabilitatea deficitelor. Cele mai multe studii reflectă existența unui deficit generalizat mai mult sau mai puțin sever, în comparație cu subiecții normali, precum și anomalii cognitive selective proeminente ale atenției, memoriei și judecății (Binder J. et al., 1997). Alți autori examinează specificitatea diagnostică a anomaliilor cognitive la primul episod de schizofrenie comparativ cu alte tulburări psihotice și constată că există un grad de specificitate diagnostică (Keshavan M.S. et al., 2003). Deficitele neuropsihologice sunt evidențiate prin teste care necesită judecată complexă, viteză de reacție, capacitate de învățare, memorie, abilități motorii și senzoriale. S-a constatat că există unele similitudini între comportamentul și experiența subiectivă a pacienților cu leziuni cerebrale și a celor cu schizofrenie.

Pornind de la aceste lucruri, psihologia cognitivă sau a prelucrării informației elaborează modele teoretice care apoi se testează experimental, iar actualmente neuropsihologia cognitivă analizează nu doar efectele leziunii pe ansamblul funcțiilor cerebrale, dar și natura proceselor cognitive evidențiate la testele efectuate (Allen D. et al., 2001). Subiecții psihotici sunt puși în situații cognitive

experimentale și performanțele lor se compară cu cele ale subiecților normali sau care prezintă alte tulburări, constatându-se diferențe nete și chiar pattern-uri relativ specifice deficitare, care oferă indicații mai precise privind modul în care pacienții diferă de normali.

Evaluări neuropsihologice moderne găsesc diferențe semnificative între primul episod de schizofrenie și cel de tulburare afectivă psihotică: chiar din fazele timpurii ale evoluției sale, schizofrenia se distinge de bolile afective psihotice prin deficitele neuropsihologice globale și specifice, aceste deficite contribuind probabil la evoluția proastă și dizabilitățile asociate pe termen mediu și lung acestei tulburări (Mojtabai R. et al., 2000). Principalele obiective vizate de studiile cognitive în schizofrenie se referă la identificarea unor modele specifice de funcționare cognitivă defectuoasă (Hardy-Bayle M.C., 1997), explicarea simptomatologiei prin intermediul acestor disfuncționalități și realizarea corelației dintre funcțiile cognitive și substratul cerebral. Studii foarte recente sugerează că afectarea cognitivă din stadiile timpurii ale prodromului din schizofrenie este foarte ușoară, fapt care ar susține eforturile orientate către intervenția terapeutică foarte precoce în aceste situații care ar avea șansa de a preveni sau amâna debutul franc al psihozei și ar împiedica deteriorarea cognitivă (Simon, 2007).

Neuropsihologia cognitivă se bazează pe modele destinate înțelegerii simptomatologiei schizofreniei (halucinații, ideație delirantă), care actualmente se îndreaptă către modele cognitive sindromologice (dimensiunea negativă, pozitivă și dezorganizată). Încercarea de a corela datele cognitive cu cele rezultate din cercetarea sub-

stratului biologic se reflectă în studiile de neuropsihopatologie cognitivă. Modelele psihologice funcționale par a realiza o corelație între anomaliile cognitive și substratul cerebral neuroanatomic. Procedurile permit evidențierea in vivo în timp real a proceselor cognitive, variațiile activității cerebrale fiind măsurate prin izotopi radioactivi sau prin potențiale electrice cerebrale ce pot fi corelate cu tipul de activitate cognitivă din timpul unei sarcini cognitive experimentale.

Afectarea funcțiilor cognitive în schizofrenie s-a considerat inițial a fi o tulburare generalizată, iar apoi s-a luat în calcul posibilitatea anomaliei unei singure funcții cognitive cum ar fi atenția sau limbajul (Schwartz J.E., Winstead D.K., 1985; Widlocher D., Hardy-Bayle M.C., 1991). Studiile au găsit 40–50% din pacienții cu schizofrenie cu performanțe scăzute, dar și diferențe semnificative între lotul-martor și subiecții cu risc pentru schizofrenie, concluzionând că tulburarea cognitivă este prezentă înainte de instalarea bolii clinice și este ereditară (Cornblatt B.A., Kelip J.G., 1994).

Tulburarea atenției constituie un indicator important de vulnerabilitate pentru schizofrenie, dar unii autori recomandă prudență în interpretarea acestor rezultate (Elvevag B. et al., 2000). Se poate constata că ipotezele care au încercat să explice semiologia schizofreniei pornind de la alterarea specifică a unei funcții cognitive și a operațiilor de prelucrare precoce sugerează existența unor modele de afectare a activităților mentale complexe (Krieger S. et al., 2005). Astfel au fost propuse modele psihopatologice integrative, fiind postulată o disfuncție a proceselor la un nivel mai înalt de abstractizare și integrare. Ipoteza lui Weinberger (1992) incriminează un

sistem de supervizare și planificare a acțiunii, a cărui afectare se corelează cu performanțele scăzute la testul de sortare de imagini Winsconsin (Winsconsin Card Sorting Test, WCST). De asemenea, în domeniul neuropsihologiei cognitive s-a încercat evidențierea proceselor cognitive subiacente diferitelor manifestări ale schizofreniei (Frith C.D., 1996) considerându-se că anumite anomalii ar permite explicarea semnelor și simptomelor din schizofrenie. Astfel, afectarea activității voluntare ar sta la baza unor manifestări comportamentale: reducerea activității, a capacității volitionale, sărăcirea gândirii și a limbajului, perseverența, stereotipiile, acțiuni inadecvate, prin perturbarea specifică a activităților autoinițiate. O bună parte a simptomatologiei pozitive halucinator-delirante ar fi rezultatul unui deficit de automonitorizare a propriilor intenții, iar o altă parte a acesteia s-ar putea explica prin tulburarea monitorizării intenției celuilalt. Alți autori consideră conștiența și capacitatea de atribuire a intenției drept rezultante ale prelucrării informației (Hardy-Bayle M.C., 1997) și explică dezorganizarea din schizofrenie printr-un lanț patogenic care implică o cascadă de anomalii. Originea s-ar afla în afectarea operațiilor cognitive elementare de luare în considerație a contextului. Ipotezele care se conturează explică anomaliile cognitive prin deficitul de prelucrare legată de context, deficitul reprezentării mintale a acțiunii îndeplinite și dificultatea atribuirii de stări mintale sieși sau celorlalți.

Din perspectivă clinică, în explicarea tulburărilor cognitive din schizofrenie au fost implicate și efectele perturbatoare ale halucinațiilor, distorsiunilor și anxietății provocate de ideația delirantă, lipsa de motivație sau deficitul volițional, impactul tratamentului, instituționali-

zarea. Dar disfuncția cognitivă nu este cauzată doar de interferența simptomelor psihotice pozitive sau a unui epifenomen determinat de lipsa de cooperare sau motivație, ci este, într-o măsură, independentă de psihopatologie. Corelarea cu substratul cerebral, anomaliile biochimice sau cu circuitele nervoase specifice reprezintă o problemă foarte importantă, tabloul neuropsihologic al pacienților cu schizofrenie cu deficite marcate ale atenției, memoriei și funcțiilor de execuție, alături de deficite mai ușoare ale limbajului și ale unor tipuri de prelucrare vizuală spațială, sugerând un pattern de disfuncție cerebrală fronto-medio-temporală (Weinberger D.R. et al., 2001).

Implicațiile în analiza subtipurilor de schizofrenie conduc la corelarea simptomelor negative, deficitelor cognitive și modificărilor structurale cerebrale, astfel că observațiile neuropsihologice sunt concordante cu studiile imagistice și anatomopatologice, cele mai frecvente anomalii fiind lărgirea ventriculară, reducerea volumului materiei cenușii și neregularități citoarhitectonice, toate corespunzătoare unei leziuni de neurodezvoltare neprogresive (Nicolson R. et al., 2000).

Deteriorarea cognitivă prezentă în schizofrenie poate fi privită și din perspectivă predictivă, în sensul că tulburările atenției, memoriei verbale și abilităților motorii se asociază cu un risc crescut pentru schizofrenie (Erlenmeyer-Kimling L. et al., 2000). Deficitele ar fi relativ specifice și pentru riscul de a dezvolta boala și pot constitui indicatori ai înclinației genetice către schizofrenie, printre simptomele prepsihotice numărându-se acelea legate de afectarea funcțiilor cognitive și mai ales a atenției (Pull C.B., 1999).

În ceea ce privește implicațiile prognostice ale tulburărilor cognitive din schizofrenie, numeroase studii efectuate (Harvey P.D. et al., 1998) constată o corelare clară între nivelul de funcționare global și testele neurocognitive, afectarea neuropsihologică putând să contribuie la evoluția de lungă durată a bolii.

Alți autori și-au propus să investigheze evoluția longitudinală a funcționării cognitive premorbide la persoane care au dezvoltat schizofrenia, folosind date prospective din rezultatele testelor școlare (Fuller R. et al., 2002). Ceea ce au constatat a fost declinul performanțelor în preajma debutului bolii, fapt care ar putea fi predictiv pentru deteriorarea cognitivă din schizofrenie. În continuare sunt în derulare mai multe studii în acest sens, deoarece rezultatele nu sunt foarte concludente și, deși se observă diferențe sub aspect cognitiv pentru grupurile considerate a fi în situația de risc ultraînalt de a dezvolta psihoza, totuși aceste diferențe nu au o suficientă semnificație statistică, impunându-se noi cercetări (Brewer W.J. et al., 2005).

Un studiu longitudinal tip follow-up foarte recent a urmărit pacienții timp de 7 ani de la debut, căutând să determine valoarea predictivă a neurocogniției și simptomelor negative pentru prognosticul funcțional și a găsit corelații pozitive în ceea ce privește memoria verbală, viteza de procesare, atenția și simptomele negative, concluzionând că aceste elemente pot reprezenta ținte pentru abordările psihosociale menite să amelioreze prognosticul funcțional al bolii (Milev P et al., 2005).

Cele mai contemporane discuții despre etiologia schizofreniei abordează factori multipli implicați care interacționează, mergând de la evenimente adverse din pe-

rioada intrauterină și vulnerabilitate genetică până la stresori de mediu. Aceste evenimente adverse exterioare timpurii și impactul genetic sunt considerate a interacționa cu procesul cerebral maturațional, culminând cu debutul franc al simptomatologiei psihotice cel mai adesea la vârsta pubertății. Abordarea neurodevelopmentală sugerează că anomaliile funcției cerebrale care mai târziu vor conduce la simptomatologia clinică a bolii pot fi evidențiate mult mai devreme în aspecte comportamentale, iar cogniția poate fi un indicator de risc (Sayki A.J. et al., 1994). În acest sens, conceptul de funcționare intelectuală premorbidă ar trebui reconsiderat ca funcționare intelectuală prepsihotică, atât timp cât esența procesului morbid interferă procesul de dezvoltare (Lussier I. et al., 2001).

Din anii '60–'70 au început să se facă studii retrospective cu privire la intelectul copiilor care ulterior au dezvoltat schizofrenia, găsindu-se coeficienți de inteligență cu puțin mai mici față de loturile–martor atât la viitorii pacienți, cât și la frații acestora. Acest lucru, puternic sugestiv pentru un deficit intelectual de dezvoltare mediat genetic la pacienți și la frații acestora, are totuși limitele abordării retrospective. Studii prospective ulterioare au fost menite să înlăture aceste neajunsuri și au urmărit cohorte de mii de copii, de exemplu născuți în aceeași săptămână în anul 1946 (Jones P. et al., 1994; Gold J., Green M., in Kaplan and Sadock's, 2005). Cazurile care au dezvoltat schizofrenie au fost comparate cu restul cohortei cu privire la mai multe variabile developmentale de interes. S-a descoperit că viitorii bolnavi au stat așezați, au stat în picioare, au mers și au vorbit la vârste mai mari decât lotul de control, au avut probleme de vorbire mai

frecvente, iar la testele academice au prezentat deficite la probele verbale, nonverbale și matematice, depistându-se o proporționalitate lineară între lipsa de performanță intelectuală și riscul ulterior pentru schizofrenie. În plan comportamental, viitoarele cazuri patologice au preferat jocurile solitare și au dezvoltat anxietate socială.

Aceste studii demonstrează că apariția schizofreniei este precedată de alterări subtile în funcționarea neurologică, cognitivă și socială, cu manifestări variate de-a lungul dezvoltării timpurii și din adolescență, dar și faptul că performanțele intelectuale ale viitorilor pacienți nu diferă de acelea ale fraților lor, sugerând astfel medierea genetică a deficitului intelectual, la fel cum se constatase prin abordări retrospective (Maki P. et al., 2005). Studiile extinse de tip „follow-up" pe cohorte au demonstrat că funcționarea intelectuală ușor deficitară sau elemente mai specifice, cum ar fi atenția sau memoria de scurtă durată în copilărie și adolescență, reprezintă un factor de risc pentru schizofrenie (Rund B.R. et al., 1998).

Cele mai multe dintre studiile neuropsihologice inițiale în schizofrenie au urmărit pacienți cronici, adesea instituționalizați, astfel că deficitele cognitive înregistrate reflectă impactul a numeroase variabile necontrolate: efectul instituționalizării în sine, efectul tratamentelor farmacologice pe termen lung, dar și un efect al duratei și severității bolii (Rund BR et al., 1998). Ulterior s-au demarat mai multe studii care au evaluat pacienți la primul episod psihotic, unele dintre ele chiar înaintea inițierii tratamentului medicamentos. Acești pacienți la primul episod de boală au prezentat deficite neuropsihologice nete cu cel puțin o deviație standard sub cei din lotul de control corespunzând unui QI de 85 față de 100 (Bilder R.M.

et al., 2000). Aceste rezultate sunt clar mai semnificative decât deficitele subtile comunicate în studiile de dezvoltare care au evaluat subiecți la distanță de debutul psihozei. Interpretarea care se poate face este că aproape de debutul simptomatic al tulburării se produce un declin intelectual pronunțat, deși modalitatea de plasare în timp a acestui declin nu este clară, putându-se plasa între 1–3 ani înainte de declanșarea simptomelor psihotice până la perioada proximală dezvoltării bolii. Astfel se descriu două tipuri de declin intelectual în schizofrenie:

– deficitele care apar precoce în cursul dezvoltării și
– deficitele instalate în contextul clinic al bolii.

Deficitele de dezvoltare limitează achizițiile cognitive, așa cum se constată în măsurătorile inteligenței și abilităților academice. Acestea sunt subtile și necesită teste sensibile care să le evidențieze precum și loturi martor bine alese (Pinkham A.E. et al., 2003). Dimpotrivă, anomaliile apropiate de debutul afecțiunii reprezintă declinul actual al funcționării și reflectă compromiterea accesului, eficienței și coordonării performanțelor cognitive, care fuseseră dobândite cu succes în cursul dezvoltării. Deficitele de la debutul schizofreniei tind să fie mai severe decât cele de dezvoltare și apar în contextul debutului clinic. Aceste anomalii prezintă aspecte generale și specifice, acestea din urmă referindu-se cu precădere la domeniul memoriei și funcției executive. Totuși, încercările de a conceptualiza natura fundamentală a acestor anomalii specifice și de a le lega de un substrat neural au generat dificultăți în înțelegerea deficitului cognitiv generalizat din schizofrenie, deoarece disfuncțiile focalizate ale lobului temporal medial (implicat în mecanismele memoriei) la pacienți cu leziuni limitate la

această arie nu s-au asociat cu celelalte anomalii observate la schizofreni (Mohamed S. et al., 1999). De asemenea, conceptualizarea naturii generale a deficitului generează dificultăți în explicarea faptului că acesta este variabil de la un domeniu cognitiv la altul.

Întrebării dacă schizofrenia implică o formă progresivă de declin intelectual sau un deficit stabil, reprezentând punctul central a numeroase controverse încă de la descrierea bolii, i s-a putut da un răspuns în sensul că tulburarea se caracterizează printr-un declin al funcției intelectuale față de cel mai înalt nivel dobândit înainte de debutul simptomelor psihotice, care se suprapune peste o compromitere developmentală mai subtilă. Rămâne de clarificat însă dacă procesul care conduce la declinul intelectual se desfășoară într-un interval de timp limitat. Studii longitudinale recente pe loturi cu debut de schizofrenie și cu pacienți cronici nu au putut concluziona evidența deteriorării intelectuale progresive, aducând astfel argumente împotriva ideii că schizofrenia ar implica un declin cognitiv progresiv (McGrath J.J. et al., 2003). Cei mai mulți autori sunt de acord că nivelul deficitului constatat la primul episod este stabil cel puțin pentru o perioadă care acoperă grupa de vârstă mijlocie.

Un alt lucru luat în discuție în legătură cu aspectele cognitive în schizofrenie este relația dintre performanța cognitivă și simptome. În acest sens, un fapt evident și general acceptat cum este acela că deficitul cognitiv reprezintă reflectarea directă a neuropatologiei a fost dizolvat de constatarea că simptomele psihotice interferă performanțele la teste. Cu toate aceste constatări clinice intuitive, există mai multe aspecte care sugerează că performanța cognitivă este surprinzător de independentă

de severitatea și tipul de simptom. Un prim aspect este acela că pacienții prezintă adesea clare deficite cognitive înainte de debutul simptomatologiei psihotice; în al doilea rând, multe din rudele de gradul 1 ale pacienților prezintă anomalii cognitive deși nu au psihoză; de asemenea, pacienții demonstrează același deficit cognitiv în cursul perioadelor de remisiune ca și în cursul episoadelor acute; antipsihoticele, mai ales cele din noua generație, au efect asupra simptomatologiei psihotice, dar nu și asupra performanței cognitive. Acest fapt sugerează două dimensiuni în cadrul schizofreniei mediate de sisteme cerebrale diferite.

Dar cele mai directe dovezi privind relația simptomelor și cogniției provin din studii care au examinat corelațiile dintre severitatea și tipul de simptome și performanțele cognitive (Arndt S. et al., 1995; Green M.F., 1996; Hoff A.L. et al., 2002). Acestea însă au adus rezultate foarte diferite, mergând de la lipsa totală de corelație dintre simptome și cogniție până la asociații specifice între anumite elemente cognitive și tipuri de simptome, fapt care indică deficiențe metodologice. Totuși, în metaanalize, deficitele de memorie, funcții executive și atenție nu se corelează cu severitatea simptomelor pozitive, se corelează puțin cu sindromul de dezorganizare, dar se corelează clar cu severitatea sindromului negativ. Concluzia care se impune este că o parte importantă a deficitului cognitiv care se produce în schizofrenie nu este cauzat de severitatea simptomelor psihotice, mecanismele cognitive specifice implicate în formarea simptomelor (de exemplu halucinații, idei delirante) nu sunt aceleași mecanisme care intervin în deficitele intelectuale ale pacienților, anomaliile cognitive fiind relativ

independente de trăsăturile simptomatice ale bolii (Gold M.J., Green M.F., în Kaplan și Sadock's, 2005).

Deficitele cognitive au fost luate în considerație ca potențiali factori de risc pentru schizofrenie deoarece corelațiile care s-au făcut între identificarea lor devreme în copilărie și dezvoltarea ulterioară a bolii sugerează această asociere.

Anomaliile cognitive pot fi atribuite unor factori genetici, de mediu, precum și interacțiunii dintre aceștia (Frith C.D., 1992). Studiile efectuate în acest sens au identificat scăderea performanțelor la testele de atenție la preadolescenții sau adolescenții care ulterior au dezvoltat boala, cu mult timp înainte de apariția acesteia (Niemi L.T. et al., 2003). Aceste aspecte cognitive pot fi considerate markeri cognitivi de risc corelați direct cu fenotipul clinic. Având în vedere diferențele individuale importante care caracterizează aspectele cogniției, nu este de mirare că testele cognitive vor avea sensibilitate și specificitate scăzută ca markeri de risc pentru fenotipul clinic.

În studiile care implică familii cu membri schizofreni se poate observa mai clar deficiența cognitivă mediată genetic la rudele clinic sănătoase sub aspectul psihozei (Ratakonda S. et al., 1998). Anormalitățile cognitive observate la aceștia pot fi considerate markeri endofenotipici, indicatori genetici ai transmiterii anomaliilor neurobiologice la persoanele cu fenotipul clinic, ca și la rudele clinic sănătoase ale acestora (Gottesman I.I. et al., 2003). Aceste anormalități apar mai frecvent decât fenotipul clinic, pot fi măsurate cu o mai mare precizie și par a avea o arhitectură genetică mai simplă decât fenotipul clinic (Hoff A.L. et al., 2002). Ceea ce s-a constatat a fost că aproape toate anomaliile cognitive găsite la pacienți

s-au identificat și la rudele neafectate de boală, dar dovezile sunt contradictorii în ceea ce privește independența acestor anomalii cognitive de simptomele psihotice, fiind posibilă interferența subdiagnosticării unor simptome de boală (Kirkpatrick B. et al., 2001); mai precis, ar fi posibil ca o parte din rude să prezinte o simptomatologie clinică atenuată sau anumite simptome din tabloul psihozei, fără a îndeplini integral criteriile diagnosticului de schizofrenie (Egan M.F. et al., 2001). Din acest motiv, unii autori au folosit loturi cu fenotipuri clinice extinse, adică rudele pacienților au fost considerate „afectate" dacă au avut simptome atenuate sau mai puține simptome decât ar fi fost necesar pentru stabilirea diagnosticului de psihoză. În acest fel, anumite anomalii cognitive s-au asociat mai mult cu starea de boală decât se găsise inițial în loturile rudelor considerate clinic normale (Aleman A. et al., 1999). Generalizând, se poate considera că deficitele cognitive la rudele pacienților sunt mai frecvente și mai severe la acele rude care au prezentat anormalități psihiatrice, chiar dacă aceste simptome nu au fost suficient de severe sau de pervazive pentru a justifica diagnosticul de tulburare psihotică (Kremen W.S. et al., 1994).

Un alt aspect care necesită clarificare este acela al ponderii laturilor genetică și de mediu: trecerea de la risc la boală poate fi concepută ca o problemă cantitativă de severitate a tulburărilor cognitive sau există forme specifice de afectare cognitivă care pot fi atribuite unor factori nongenetici. Există studii care sugerează un model cantitativ de severitate în sensul că deficitul cognitiv mai sever se asociază mai mult cu boala, dar există și dovezi că, deși în schizofrenie anomaliile cognitive se moște-

nesc, o parte a deficitului implică mai ales factori de mediu, nefiind astfel sub control genetic. Studii meta-analitice demonstrează asocierea dintre domenii cognitive specifice (învățare verbală, memorie imediată, rezolvarea problemelor, atenție susținută) și aspecte ale prognosticului funcționării cognitive (Green M.F. et al., 2000). Studii pe familii și pe gemeni monozigoți discordanți pentru boală care au urmărit segregarea atenției și memoriei au găsit tulburările atenției, atât la probanzi cât și la rudele presupus sănătoase și purtătoare de gene, la un nivel similar de deficit, dar tulburările memoriei episodice au fost găsite specifice la probanzii bolnavi și nu printre rude. Un astfel de rezultat sugerează că memoria episodică ar fi un marker sensibil al bolii clinice mai mult decât un factor de risc și că este o formă de tulburare care nu poate fi explicată pe baza factorilor genetici. Multe alte studii pe familii au găsit, dimpotrivă, tulburarea memoriei episodice și la rudele neafectate clinic.

Cogniția este implicată în funcționarea adaptativă la normali ca și la psihotici. Anomaliile cognitive se corelează cu înțelegerea dizabilităților din schizofrenie, care afectează adaptarea comunitară (socială, ocupațională, independență existențială), succesul în programele de reabilitare psihosocială, performanțele la sarcini interpersonale simulate în laborator. Studii recente reevaluează datele cunoscute în literatură și încearcă să găsească răspunsul la întrebarea dacă deficitele cognitive din schizofrenie trebuie să reprezinte un criteriu de diagnostic al bolii (Lewis R., 2004). Deficitele cognitive se caracterizează printr-o importantă heterogenitate în cursul bolii (unii pacienți sunt stabili, alții ameliorați, în timp ce alții se deteriorează), studiile de lungă durată indicând tul-

burări ale activităților profesionale și funcționării sociale, dar fără să se constate o deteriorare direct proporțională cu durata bolii. În acest sens a fost evaluată importanța predictivă pe termen lung a cogniției pentru prognosticul funcțional, constatându-se valoarea măsurătorilor cognitive pentru funcționarea cu 2 până la 15 ani mai târziu: astfel, pacienții cu abilități cognitive mai bune tind să prezinte ameliorare în timp. În contrast cu deficitele cognitive, simptomele psihotice sunt predictori relativ slabi pentru prognosticul funcțional. Controlul cu succes al simptomatologiei psihotice cu medicamente nu a dus la o ameliorare spectaculoasă a dizabilităților date de schizofrenie. Această discrepanță este explicată prin relativa independență a prognosticului simptomatic și funcțional. Alte tipuri de simptome clinice (de exemplu tulburările formale ale gândirii) sunt mai asociate cu prognosticul funcțional decât halucinațiile și delirul. Printre trăsăturile clinice ale schizofreniei, se pare că sindromul deficitar cu persistența simptomatologiei negative, inclusiv avoliția, este un predictor puternic al prognosticului funcțional.

Deficitele nu sunt prezente doar la un subgrup de pacienți, ci sunt răspândite în grade variate la toți pacienții, fiind în același timp relativ independente de tabloul clinic psihotic. Întrucât deficitele cognitive pot fi responsabile de o bună parte din problemele profesionale și sociale ale schizofrenilor, acestea trebuie abordate cel puțin la același nivel cu celelalte manifestări clinice și considerate simptome-țintă pentru programele de resocializare și reintegrare.

Capitolul 5

Clinica debutului schizofreniei — aspecte ale diagnosticului precoce, criterii, diagnostic diferențial

Încă de la primele încercări de conceptualizare a tulburării care se va numi de la Bleuler încoace schizofrenie, s-a pus problema diferențierii acesteia de alte boli care au, în diferite etape de evoluție, elemente asemănătoare. Acest lucru, care în ciuda numeroaselor progrese făcute pe tărâmul cunoașterii, își păstrează încă actualitatea pentru că, deși boala privită în ansamblu ei evolutiv longitudinal nu poate fi confundată cu nici o altă tulburare, având acea unică și tristă specificitate, în fazele inițiale prodromale și chiar premorbide, când poate o intervenție terapeutică oportună, necunoscută încă, ar putea avea șansa să îi deturneze evoluția nefastă, boala se remarcă prin lipsa de elemente patognomonice, dezarmantă nespecificitate simptomatologică, situată nu numai la granița altor tulburări psihiatrice, dar chiar la limita trăirilor umane normale.

Problematica diagnosticării precoce a schizofreniei a preocupat generații întregi de psihiatri și, în ciuda nu-

meroaselor progrese realizate în domeniile neurobiologiei și etiopatogeniei acestei boli, este încă departe de a fi total rezolvată. Criteriile diagnosticului contemporan de schizofrenie o definesc ca fiind o tulburare psihotică idiopatică în care sindroamele afective sunt absente sau joacă un rol clinic relativ puțin important față de manifestările psihotice.

Totuși conceptul de psihoză este vag, criteriile de diagnostic nu sunt obiective, au fost invocate numeroase elemente definitorii cum ar fi lipsa insight-ului, afectarea psihică interferând serios activitățile cotidiene, afectarea severă a testării realității, dar nu au fost demonstrate modificări morfologice specifice în creierul pacienților, nici un fel de probe de laborator caracteristice nu semnalează prezența acestei boli, nu s-a identificat o istorie premorbidă certă și nici o anume evoluție sau un prognostic sigur, iar cauzele bolii nu se poate susține că sunt cunoscute.

Totuși un grup de simptome și semne sunt fundamentale și caracteristice schizofreniei, iar anumite medicamente, care au unele proprietăți farmacologice comune, pot cel mai adesea să elimine aceste simptome, de obicei selectiv; de asemenea, există un suficient consens în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prognosticul.

Dar descrierea schizofreniei doar prin elementele psihotice este incompletă, intervenind multe alte probleme psihiatrice și medicale, unele care pun chiar în pericol existența pacientului: tulburările cognitive, care au o legătură strânsă cu nivelul de funcționare, depresia și abuzul de substanțe, care pot interfera chiar rata mortalității prin suicid sau condiții somatice, alte sindroame

psihopatologice, cum este cel obsesiv-compulsiv, care pot necesita abordări terapeutice aparte.

Debutul schizofreniei poate îmbrăca forme acute, subacute și insidioase. Deși unii autori se opresc încă la evaluarea aspectelor acute caracterizate printre altele de agresivitate și manifestări violente la debutul schizofreniei (Foley S.R. et al., 2005; Milton J. et al., 2001), formele insidioase sunt de departe mai frecvente, dar și mai problematice din punct de vedere diagnostic, evolutiv și prognostic.

De obicei se întâmplă în adolescența târzie sau la adultul tânăr, mai devreme la bărbați decât la femei, adesea urmând după o perioadă de amplificare a retragerii sociale și a intereselor mai bizare, cum ar fi cele pentru filosofie, religie. Acești indivizi prezintă adesea anumite pattern-uri de dezvoltare în copilărie: au tendința de a se juca singuri, au puțini tovarăși de joc, evită contactul vizual, prezintă tulburări motorii minore, ating nivelurile de dezvoltare de obicei mai târziu și au frecvent performanțe mai mici decât frații lor. La debut există o deteriorare socială, o pierdere a interesului privind autoîngrijirea și igiena.

Cercetări actuale se axează pe investigarea perioadei prodromale a schizofreniei, când se produc schimbări semnificative față de funcționarea premorbidă, și pe identificarea markerilor de vulnerabilitate corespunzători (Knowles L. et al., 2004). Perioada prodromală, cu simptome puțin specifice dacă sunt considerate separat, dar cu pattern-uri semnificative de simptome, poate dura săptămâni, luni sau ani înainte ca simptomele să îndeplinească criteriile diagnosticului (Cunningham O. et al., 2005).

Numeroase studii recente evaluează grupările simptomatice prodromale încercând să le depisteze pe cele mai adecvate care să poată identifica persoanele în situația de risc ultraînalt de a dezvolta psihoza (Addington J., 2004). Această lungă perioadă prodromală, atunci când este recunoscută, oferă oportunitatea unei intervenții terapeutice precoce, necunoscută încă. Sunt în derulare mai multe studii care încearcă să evalueze utilitatea terapiilor antipsihotice în doze mici la indivizii cu risc înalt și semne prodromale (McGlashan T.H., 1998).

Aspectele legate de validitatea și reliabilitatea diagnosticului de schizofrenie își găsesc ecoul în discuții despre clasificare, dar în centrul atenției stau elementele teoretice și conceptuale:

- Schizofrenia este o singură boală sau mai multe?
- Ce sunt endofenotipurile?
- Unde se va fixa — dacă se va fixa — limita dintre schizofrenie și bolile afective?
- Sau diferitele psihoze se vor plasa pe un continuum patologic de severitate?
- Ce implică modelul etiologic multigenetic și multifactorial?

Diagnosticul de schizofrenie a variat mult de-a lungul timpului deoarece multe dintre manifestările ei patologice pot fi privite pe un continuum cu comportamentul normal. Mai ales în trecut, ariile de controversă au cuprins lărgimea conceptelor, necesitatea simptomatologiei pozitive, necesitatea pentru diagnostic a existenței tulburării gândirii și definirea simptomelor de prim rang. În general, sistemele diagnostice cu criterii mai largi și cu accent pe patologia psihosocială au inclus cazuri mai subtile, dar și controversate, însă au și deschis

calea studiilor genetice și familiale. În acest sens, a fost introdus conceptul de patologie din spectrul schizofreniei, care cuprinde, de exemplu, tulburarea de personalitate schizoidă și tulburarea schizotipală.

Importanța criteriilor de diagnostic pozitiv și diferențial a crescut odată cu lărgirea spectrului psihofarmacologic. Astfel, nediferențierea unor entități nosografice datorită granițelor diagnostice prea largi a condus la includerea eronată și la terapii inadecvate: de exemplu, pacienți cu tulburări afective bipolare — considerați a fi schizofreni — nu au primit litiu sau medicamente antidepresive, iar pacienți cu tulburări de personalitate — incluși și ei la grupa prea largă a psihozei discordante — au primit antipsihotice, cu un beneficiu minim, dar cu potențiale efecte adverse cel puțin neplăcute. Drept urmare, numeroasele cercetări din anii '60–'70 au clarificat multe din aspectele diagnostice și au deschis calea unui nou sistem de diagnosticare inclus în Manualul Diagnostic și Statistic DSM-III. Această abordare — a cărei extensie se regăsește în noile ediții ale DSM-ului, precum și în Clasificarea Internațională a Bolilor ICD–10 — a condus la un diagnostic diferențial valid și consistent al schizofreniei.

Diagnosticarea schizofreniei în cursul etapelor timpurii a preocupat numeroși autori și în acest sens unii dintre ei au descris semne precoce ale bolii (Nakayasu N., 1989) care sunt prezente în perioadele prodromale. Studii mai recente abordează aceste aspecte încercând să diferențieze printre numeroasele semne anumite manifestări care să prezinte un grad cât mai mare de specificitate în anunțarea debutului psihotic iminent.

Astfel, unii autori s-au oprit asupra a ceea ce s-ar putea traduce prin dispoziție sau percepție delirantă,

descriind o experiență prepsihotică asemănătoare unui grad de trăire automată (un fel de automatism mental ușor, în care pacientul are senzația că lucrurile i se întâmplă fără prea multă participare din partea sa, fapt însoțit de distractibilitatea atenției și de un grad de perplexitate). Corelația acestor manifestări cu debutul schizofreniei s-a considerat a fi înaltă, dar, pentru a le putea accepta în mod adecvat ca fiind specifice acestei boli, sunt necesare studii extinse la loturi semnificative de pacienți (Honda T., Suzuki H. et al., 2004).

O altă problemă legată de aspectele multiple ale diagnosticării schizofreniei este aceea a stabilității diagnosticului în timp (Mason P. et al., 1997; Tsuang M.T. et al., 1981). Astfel, studii care au urmărit loturi de pacienți diagnosticați în copilărie sau adolescență au constatat stabilitatea și valoarea predictivă a diagnosticului de schizofrenie pus în aceste etape timpurii, care se asociază cu o evoluție și un prognostic deosebit de severe, având totuși etiologie și neurobiologie comune (Hollis C., 2000). Alți autori au încercat să găsească dimensiuni simptomatice care să grupeze manifestările timpurii din fazele prodromale ale schizofreniei prin metoda analizei factoriale și au identificat cinci astfel de dimensiuni:

1) disforia emoțională și conținutul cognitiv și perceptual bizar,
2) deficitul funcțional,
3) modificări ale funcționării psihobiologice și vegetative,
4) suspiciozitate însoțită de dificultăți de concentrare,
5) iritabilitate sau agresivitate (Norman R.M. et al., 2005).

Tulburările funcționale din perioada prepsihotică au fost asociate cu simptome negative mai accentuate în momentul prezentării pentru tratament, în timp ce modificările psihobiologice s-au asociat cu simptome pozitive mai diminuate la un an de tratament, situație care ar putea indica faptul că pacienții cu manifestări afective sau elemente de stres au un prognostic mai bun.

Alți autori au găsit dimensiuni simptomatice la primul episod psihotic, care reprezintă continuarea unor grupări de elemente psihopatologice prodromale și premorbide: debutul în preadolescență, adaptarea premorbidă slabă, deficitele cognitive, simptomele negative și asimetria cerebrală anunță un prognostic pe termen lung mai puțin favorabil, în timp ce afectarea importantă a calității vieții este corelată cu simptomatologia reziduală, amânarea tratamentului și adaptarea premorbidă săracă (Malla A.K. et al., 2005).

Studii recente abordează problematica simptomatologiei la debutul schizofreniei în vederea identificării a noi corelații cu evoluția pe termen lung a afecțiunii (Rosen K. et al., 2005).

Alte studii, abordând aspecte ale stabilității diagnosticului de psihoză, constată că la primul episod schizofrenia rămâne subdiagnosticată, fapt care poate avea urmări nefaste în plan evolutiv și prognostic (Veen N.D. et al., 2004), în timp ce lucrări ceva mai vechi consideră validitatea predictivă a sistemelor diagnostice ICD și DSM suficient de înaltă (Mason P. et al., 1997).

Un aspect important al diagnosticului schizofreniei este acela al heterogenității clinice a bolii, care a impus descrierea clasicelor forme de boală. Denumirea dată de

E. Kraepelin — „dementia praecox", noțiune care implică atât debutul precoce, cât și procesul patologic de deteriorare, devine schizofrenie odată cu publicarea cărții lui E. Bleuler „Dementia praecox sau grupul schizofreniilor", abordare care aduce în discuție problema polimorfismului acestei boli.

Aceste aspecte rămân de actualitate și în contextul sistemelor operaționale moderne de diagnostic, care nu au putut înlătura problema heterogenității schizofreniei, mai ales în domeniile evoluției și prognosticului (Modestin J. et al., 2003). Cercetări actuale care au evaluat stabilitatea în timp a diagnosticului de schizofrenie au concluzionat că acesta nu este static, caracteristicile individuale în interacțiune cu modificările clinice longitudinale producând schimbări de diagnostic, astfel că evaluări tip follow-up sunt necesare pentru validarea diagnosticului (Chen Y.R. et al., 1996).

Incongruența și instabilitatea în timp a diagnosticului de schizofrenie se datorează în principal evoluției tulburării, fapt care impune necesitatea implicării dimensiunii longitudinale în diagnostic (Schwartz J.E. et al., 2000; Bromet E.J. et al., 2005).

Bleuler considera că schizofrenia este caracterizată de prezența simptomelor fundamentale: asociații anormale în interiorul gândirii și între gândire și alte funcții psihice, ambivalență, autism și afectivitate anormală. Spre deosebire de acesta, Kurt Schneider consideră că schizofrenia este mai bine definită de prezența unui sindrom nuclear caracterizat prin existența simptomelor pe care le denumește de rangul întâi: halucinațiile auditive comentative — voci care discută între ele făcând comentarii despre bolnav, sonorizarea gândirii, experiențele de

pasivitate somatică, furtul gândurilor, transmiterea gândurilor și alte experiențe de influență a gândirii, de automatism mental, inducerea de afecte sau impulsuri, experiențe implicând voința. Simptomele considerate de rangul al doilea cuprind celelalte forme de halucinații și idei delirante, sentimentul de sărăcire emoțională, perplexitatea, modificări ale dispoziției de la euforie la depresie. Heterogenitatea clinică a schizofreniei și lipsa simptomatologiei patognomonice s-au reflectat și în dificultățile de descifrare a etiologiei și patogeniei bolii, aspecte care au și ele același caracter de heterogenitate: mai multe sindroame sau poate chiar tulburări diferite, cu etiologii multifactoriale și multigenetice cu mecanisme patogenice distincte. Acesta este și motivul pentru care, la atâta timp de la descrierea bolii, sistemele de diagnostic se bazează pe fenomenologia clinică, simptomele schneideriene păstrându-și actualitatea, în sensul că pot fi regăsite între criteriile diagnostice ale Organizației Mondiale a Sănătății (criteriile ICD–10).

ICD–10 grupează simptomele în două categorii: (a) — (d) și (e) — (i), fără să precizeze gradul fiecăreia, dar în prima dintre ele se pot identifica simptomele schneideriene de rangul întâi:

a) ecoul gândirii, inserția, furtul sau răspândirea gândirii,
b) ideile delirante de control, influență sau pasivitate, percepția delirantă,
c) halucinațiile auditive care comentează negativ comportamentul bolnavului sau discută între ele sau alte tipuri de halucinații auditive,
d) idei delirante persistente care sunt cultural inadecvate și complet imposibile,

e) halucinații persistente care sunt însoțite de idei delirante temporare sau abia schițate sau de idei de supraevaluare persistente sau halucinații care apar zilnic, timp de mai multe zile sau luni succesiv,
f) întreruperi sau alterări prin interpolare în cursul gândirii având ca rezultat incoerența, vorbirea irelevantă sau neologismele;
g) comportament catatonic: excitație, postură, flexibilitate ceroasă, negativism, mutism, stupor,
h) simptome negative: apatie marcată, sărăcirea conținutului verbal, răcirea și incongruența răspunsurilor emoționale,
i) modificare semnificativă și intensă în calitatea globală a unor aspecte ale comportamentului, manifestată prin lipsa de interes, de finalitate, inutilitate, atitudine de autorepliere, retragere socială (ICD–10, 1992).

Ceea ce se poate observa este că oricare dintre simptomele enumerate se poate întâlni în alte categorii nosografice (psihoze organice, tulburări afective etc.), motiv pentru care creșterea validității diagnostice s-a realizat prin introducerea unor criterii de durată, de excludere a altor boli, de deteriorare a funcționării sociale. Simptomele de prim rang care stau la baza sistemelor actuale de clasificare și diagnostic au calitatea incontestabilă de a fi ușor de recunoscut, chiar dacă sunt, probabil, diferite etiologic și fenotipic, un bun exemplu fiind acela al halucinațiilor care apar în psihoze, tulburări organice, tulburări induse de substanțe, reflectând procese cu etiologii diverse. Din aceste motive, unii autori au descris simptomele de rangul întâi ca epifenomene nespecifice ale procesului psihotic, care

nu pot să diferențieze schizofrenia de alte psihoze (Cardno A. et al., 2002).

Cercetări care au utilizat analiza factorială au arătat că multitudinea de simptome care caracterizează schizofrenia se pot agrega în dimensiuni care pot fi întru câtva asimilate sindroamelor, cu specificația că nu se suprapun clasicelor sindroame psihiatrice, deși au, desigur, multe în comun cu acestea. Heterogenitatea clinică a schizofreniei, acest aspect important al diagnosticului bolii, care a impus descriere clasică a formelor de boală (hebefrenică, paranoidă, catatonică și simplă), se regăsește ca abordare în mai noua alternativă rezultată din analizele factoriale, care cuprinde trei grupe de simptome de obicei segregate, prezentând o relativă independență: 1) halucinațiile și ideile delirante, 2) comportamentul dezorganizat, bizar, afectele inadecvate, tulburările formale de gândire și 3) simptomele negative: afectivitate restricționată ca trăire și expresie, sărăcirea vorbirii.

Acestea reprezintă cele trei dimensiuni psihotice: pozitivă, de dezorganizare și negativă, dar s-au mai descris și alte două dimensiuni afective: depresivă și maniacală. Numeroase studii au sugerat legarea fiecărei dimensiuni de mecanisme neurobiologice distincte (Peralta V., Cuesta M., 2000), de asemenea au încercat să afle dacă dimensiunile sunt markeri pentru gradul de încărcare genetică și au găsit o agregare familială mai importantă pentru dimensiunea dezorganizării în comparație cu celelalte dimensiuni. Studii longitudinale susțin independența și stabilitatea acestor domenii simptomatologice, care au deschis calea spre evaluarea diferențelor neuroanatomice, dar și terapeutice.

Abordarea simptomatologiei negative primare este un teritoriu aparte, care diferă de celelalte prin aspecte de penetranță familială, de neuroanatomie, evidențiată în studii de imagistică cerebrală structurală și funcțională, precum și prin răspunsul la medicația antipsihotică, dar și prin prognosticul pe termen lung, sezonul nașterii, vârsta de debut. Alte studii au abordat anomaliile de limbaj în încercarea de a găsi alternative diagnostice mai valide decât criteriile actuale (Ceccherini-Nelli A., 2003; Crow T.J., 2003) și au considerat, comparând tulburările limbajului la schizofreni față de lotul martor, că acestea prezintă avantaje pentru validitatea diagnosticului de schizofrenie față de simptomele schneideriene de prim rang. Teoria conform căreia fenomenele psihotice și tulburările de limbaj au origini comune a fost susținută și argumentată de Crow (1989, 2000), care consideră că acestea sunt produse de dezordini în mecanismele integrative extrem de complexe generate de specializarea celor două emisfere în procesul evolutiv de achiziție a limbajului.

Diagnosticarea schizofreniei a fost problematică încă de la primele descrieri clinice și lipsa de consens în conceptualizarea sa se reflectă în marele număr de sisteme diagnostice propuse în ultima sută de ani (Endicott J. et al., 1982; Peralta V., 2005). Sistemele diagnostice au fost criticate cu privire la slaba validitate și arbitrariul constructelor (Fenton W.S. et al., 1981). Aceste aspecte au fost interpretate de unii autori ca o demonstrație a faptului că există ceva profund greșit în conceptul de schizofrenie (Siever L.J. et al., 2004).

În general, există un consens cu privire la polimorfismul simptomatologiei și la tipul de manifestări patologice

care conduc la diagnostic, dar ceea ce diferă este gradul în care sistemele diagnostice iau în calcul aceste simptome. Astfel se conturează ideea naturii dimensionale a conceptului de boală, care este deci dificil de operaționalizat în termeni de definiții categoriale (Peralta V. et al., 2002; Rosenman S. et al., 2003).

În formularea categorială, diferitele clustere care descriu schizofrenia ar exprima existența mai multor tulburări separate, în timp ce aceea dimensională ar susține ipoteza bolii ca punct de ruptură pe un construct dimensional continuu, care s-ar putea lega, desigur, și de problema limitelor dintre schizofrenie și celelalte psihoze (Van Os J. et al., 1998).

Scopul ultim al oricărui sistem diagnostic fiind și aducerea unei clarificări în înțelegerea naturii bolii, este esențială examinarea acurateții diagnosticului. Mai multe studii au fost făcute în decursul ultimilor ani în sensul comparării diferitelor sisteme diagnostice, mai ales pe loturi de pacienți la primul episod (Bell R.C. et al., 1998), aceasta fiind și o slăbiciune a evaluărilor, care nu au abordat aspectele longitudinale, precum și scotomizarea existenței instabilității unor sindroame în perioada ulterioară debutului (McGorry P.D., 1994). Aceste studii au identificat cei trei factori corespunzători operaționalizării moderne a diagnosticului schizofreniei.

Peralta și Cuesta (2005) au examinat structura factorială a 23 de sisteme diagnostice alternative într-un lot de pacienți psihotici și au urmărit pattern-urile de asociere dintre dimensionalitatea subiacentă și variabilele care descriu schizofrenia. Ceea ce au identificat a fost un construct unitar comun pentru majoritatea sistemelor diagnostice, pe care l-au considerat factorul general al schizofreniei și care

pare a fi mai bine susținut de o conceptualizare dimensională decât de una categorială, în sensul că distribuția trăsăturilor caracteristice schizofreniei de-a lungul diverselor niveluri de definire a bolii a prezentat un pattern de tip doză–efect și nu puncte de discontinuitate. Conceptualizarea categorială a tulburării pare să stabilească arbitrar granița dintre schizofrenie și non-schizofrenie, în timp ce acceptarea unui continuum psihotic, pe care schizofrenia să reprezinte un pol extrem caracterizat prin deteriorare severă și generalizată pe domenii variate, ar putea fi mai adecvată (Crow T.J., 1995).

În plus, schizofrenia este asociată și cu o paletă largă de anomalii cognitive care afectează atenția, procesarea informației, judecata, rezolvarea problemelor, cogniția socială, viteza de procesare, învățarea verbală și vizuală, memoria și funcțiile memoriei de lucru. O parte dintre acestea pot fi evaluate în scopul detecției indivizilor cu risc și a fenotipurilor de schizofrenie, fiind considerate markeri de vulnerabilitate (Hambrecht M., 2002). Deficitele neurocognitive sunt și ele considerate a reprezenta o dimensiune determinantă a bolii și sunt legate de funcționarea defectuoasă a cortexului prefrontal. Relația dintre anomaliile cognitive și simptomele schizofreniei este neclară, existând o largă documentație care susține relativa independență a deficitelor cognitive de simptomele psihotice pozitive (Amador X.F. et al., 1999). Deoarece sindromologia clinică al schizofreniei traduce probabil mai mult decât un singur proces patologic, abordarea diferențiată pe domenii simptomatologice specifice a etiologiei, patofiziologiei și terapiei oferă noi deschideri cercetărilor viitoare și noi posibilități de evoluție a conceptului.

În directă corelație cu problematica heterogenității clinice a schizofreniei, abordarea diagnosticului diferențial impune observația că simptomele psihotice și negative ale schizofreniei pot fi mimate de alte boli psihiatrice, medicale sau neurologice. Deoarece nu există semne sau simptome patognomonice și nici teste de laborator sau imagistice care să ajute la stabilirea diagnosticului, este necesară multă atenție clinică pentru susținerea unui diagnostic valid, mai ales la primul episod, pentru cazurile cu trăsături atipice (cum ar fi debutul rapid sau debutul la vârste avansate), episodul psihotic după o condiție medicală sau debutul cu stare confuzională. O atenție specială trebuie acordată psihozelor cu componentă afectivă și, dintre acestea, tulburarea schizoafectivă ocupă un loc aparte, această boală nefiind în totalitate separată de schizofrenie.

Principala problemă care se pune în această epocă în privința diagnosticului schizofrenie este aceea a precocității acestuia (McGlashan T.H., 2004).

În acest sens, abordarea problematicii premorbide și prodromale este deosebit de importantă. 25 până la 50% din pacienții cu schizofrenie au avut manifestări comportamentale sau simptome subtile înainte de debutul evident al simptomatologiei psihotice pozitive.

Aceste anomalii pot să apară ca implicare socială diminuată, scăderea răspunsului emoțional, comportament retras, introvertit, suspicios sau impulsiv, răspunsuri idiosincratice la evenimente sau situații banale, scăderea atenției, memoriei, vitezei de procesare, coordonare motorie și senzoriomotorie deficitară, mișcări involuntare, întârzieri în dezvoltare (Maurice G. et al., 1998).

Copiii care vor face schizofrenie prezintă adesea responsivitate și expresivitate afectivă mai reduse, iar lipsa de sociabilitate în copilărie, considerată inițial indicator de prognostic prost, este probabil mai bine conceptualizată ca manifestare precoce a simptomatologiei deficitare sau negative (Lawrie S.M., 2001).

În perioada prepubertară sunt observate dificultăți cognitive la copiii cu risc crescut pentru schizofrenie, precum și afectarea dezvoltării școlare, ocupaționale și adaptare deficitară.

Aceste anomalii funcționale, a căror prezență anunță un prognostic prost, reflectă trăsături precoce legate de simptomele negative sau de deficitul cognitiv, efectele unei subtile dezorganizări sau patologii de distorsiune a realității (Addington J. et al., 2003). Lucrări recente abordează evaluarea deficitelor neuropsihologice și neurofiziologice la persoanele considerate la risc pentru dezvoltarea schizofreniei în vederea predicției apariției psihozei (Bilder R.B. et al., 2000; Cosway R. et al., 2000; Thaker G.K. et al., 1999). Testele neuropsihologice și de funcționare motorie de finețe precum și măsurătorile mișcărilor oculare s-au dovedit statistic semnificative pentru diferențierea celor care vor face schizofrenie din grupul persoanelor considerate la risc sau chiar în perioadă prodromală (Gschwandtner U. et al., 2003).

Debutul schizofreniei, care se referă în mod obișnuit la apariția simptomelor psihotice pozitive (halucinații, idei delirante, tulburări formale ale gândirii, dezorganizare), este insidios la cel puțin jumătate dintre pacienți, primele semne precedând cu ani manifestările psihotice floride. Această modalitate de debut se asociază cu un prognostic mai slab pe termen mediu și lung. În alte

cazuri, debutul este relativ acut, apariția simptomelor psihotice pozitive marcând o ruptură în traiectoria existențială. Pacienții cu dezvoltare premorbidă normală, cu trăsături de personalitate armonioase și cu debut brusc al simptomelor psihotice au un prognostic în general mai bun pe termen lung, dar totuși variabil.

Se ia în calcul și mai noul concept de durată a psihozei netratate ca marker al precocității intervenției, dar ipoteza că prelungirea acestei durate este un factor de prognostic prost este dificil de evaluat, deoarece debutul insidios, care predispune cu precădere la întârzierea tratamentului, este el însuși asociat cu evoluția deficitară (Rund B.R. et al., 2004).

Interesul actual se îndreaptă către stabilirea unei metodologii valide pentru identificarea și tratarea persoanelor care prezintă un risc imediat pentru un episod inițial de schizofrenie, dar care nu au încă simptomele pozitive psihotice.

Manifestările cele mai timpurii sunt nespecifice și ar fi foarte dificil de inițiat o terapie antipsihotică într-o populație largă de oameni tineri care sunt mai suspicioși, excentrici, retrași, puțin motivați, cu ideație magică etc.

Date culese de la familii care au un membru cu schizofrenie descriu în faza prodromală o multitudine de manifestări nu neapărat severe, dar care atrag atenția: deteriorare în igiena personală și în funcționarea profesională, depresie, comportament ciudat, somn excesiv sau insomnie, tendință de izolare socială, ostilitate neașteptată, deteriorarea relațiilor sociale, hiperactivitate sau inactivitate sau alternanța celor două, inabilitate în concentrare sau în depășirea unor probleme minore, preocupări excesive sau neobișnuite pentru religie sau ocul-

tism, indiferență, tulburări în activitate, modificări ale personalității de bază, reacții extreme la critică, incapacitatea de a-și exprima bucuria, incapacitate de a plânge sau plâns excesiv, sensibilitate neobișnuită la stimuli (zgomot, lumină, culoare, textură), abuz de alcool, droguri, agitație, poziții ciudate, refuzul de a atinge persoane sau obiecte, automutilare, sensibilitate sau iritabilitate la atingere, folosirea anormală a cuvintelor etc. (Beiser M. et al., 1993). Beneficiul versus riscurile intervențiilor terapeutice mediacamentoase înainte de debutul franc psihotic reprezintă un teritoriu de vaste dezbateri etice (Addington J, 2002; McGorry P.D. et al., 2001; McGlashan T.H., 2001; Cornblatt B.A. et al., 2001; Davidson M., 2004). Totuși studii preliminare sugerează beneficiul intervențiilor precoce pentru evoluția pe termen scurt a bolii, dar impactul pe termen lung nu este cunoscut (McGlashan T.H., 2004).

Alți autori au abordat cu predilecție relația dintre deficitele cognitive și morfologia cerebrală — de exemplu volumul hipocampului — la primul episod de schizofrenie, urmărind să identifice consecințele netratării psihozei inițiale în aceste domenii și au comunicat rezultate interesante, în sensul că nu au găsit o corelație puternică în măsură să ateste neurotoxicitatea în cazul lipsei de aplicare precoce a tratamentului (Ho B.C. et al., 2003; 2005). Aceste rezultate sugerează că inițiativele extinse de prevenire a injuriei neuronale prin intervenții medicamentoase în perioadele prepsihotice ar putea să se bazeze pe o presupunere incorectă, și anume aceea că neurotoxicitatea și deteriorarea cognitivă ar putea fi evitate. Autorii consideră totuși că tratamentul precoce rămâne justificat deoarece reduce suferința.

O altă problemă care își găsește locul în contextul abordării diagnosticului diferențial la debutul schizofreniei este aceea a tulburărilor din spectrul acestei boli (Suhr J.A. et al., 2001; Spitznagel M.B. et al., 2004).

Chiar dacă au rămas încă multe semne de întrebare în jurul psihozei discordante, totuși progresele realizate în domeniu sunt remarcabile și în acest sens, un aport important poate fi atribuit evoluției reconceptualizării acestei tulburări. Una dintre ideile centrale ale acestei abordări ar fi că schizofrenia reprezintă un punct, sau poate punctul final, situat pe un continuum patologic, mai degrabă decât o entitate nosologică separată.

Ideea că noțiunea de spectru al schizofreniei cuprinde, pe lângă aceasta, un număr de tulburări înrudite, dar în general mai ușoare, nu este nouă. Conceptul a fost avansat de Bleuler în 1911 în lucrarea „Dementia Praecox sau grupul schizofreniilor". În clasificările actuale ale bolilor psihice s-au adus argumente puternice pentru includerea în acest spectru a tulburărilor schizoafectivă și schizotipală și argumente mai moderate pentru tulburările de personalitate paranoidă și schizoidă.

Tulburarea schizofreniformă merită o mențiune specială, fiind cea mai asemănătoare schizofreniei în ceea ce privește tabloul clinic, de fapt chiar identică. Diferențele provin mai ales din evoluție (episoadele au durata mult mai scurtă, cu remisiune completă în interiorul a 6 luni sau mai puțin, fără simptomatologie reziduală, cu un număr mic de episoade de-a lungul vieții, cu prognostic foarte bun pe termen lung), dar care este posibil să fie consecința unei etiologii diferite de a schizofreniei sau, în orice caz, a unei încărcături genetice distincte.

Recent, unii autori au propus criterii de cercetare pentru un alt sindrom, numit schizotaxie, care extinde și mai mult spectrul (Meehl P.E., 1982; Faraone S.V. et al., 2001). Schizotaxia reprezintă predispoziția genetică pentru schizofrenie, care duce aproape invariabil către schizotipie sau schizofrenie, în funcție de condițiile de mediu (Meehl P.E., 1982). Fiecare din aceste tulburări are elemente clinice comune cu schizofrenia și, probabil, elemente etiologice comune (Tsuang M.T. et al., 1981, 2000). Dacă această din urmă ipoteză este corectă, aceste tulburări ar putea beneficia de abordări terapeutice comune cu schizofrenia.

Alte studii recente abordează dimensiunile personalității în primul episod de psihoză (Keshavan M.S. et al., 2005) comparând pattern-urile și specificitatea dimensiunilor personalității premorbide; ceea ce au găsit acești autori a fost asocierea tulburărilor din clusterul A cu schizofrenia, dar și asocierea unor dimensiuni din clusterul C, mai ales corespunzătoare personalității evitante, deci din afara spectrului schizofreniei, fapt care ar putea fi atribuit unor anomalii de neurodezvoltare în domeniul cogniției sociale, comune pentru spectrul psihotic și pentru unele dimensiuni de personalitate din clusterul C.

Și nu în ultimul rând, succesul terapiilor pentru tulburările mai puțin severe ar putea avea elemente comune cu potențiale intervenții precoce sau chiar cu prevenția dezvoltării unei boli mai severe din același spectru. Tulburările din spectrul schizofreniei au similarități clinice cu aceasta și, în plus, se agregă familial, concluzionându-se astfel laturile genetică și non-genetică ale unei zone etiologice comune.

Unii autori au urmărit și relațiile dintre simptomele pozitive și negative din schizofrenie și simptomele schizotipale la rudele nepsihotice ale pacienților, pornind de la ideea continuumului psihopatologic, care ar descrie mai bine decât abordările categoriale, posibilitatea detectării susceptibilității pentru boală, astfel că dimensiunile simptomatologiei schizofreniei și trăsăturile nepsihotice de personalitate ar avea factori etiologici comuni (Fanous A. et al., 2001). Concluziile la care au ajuns au fost că simptomele pozitive și negative din schizofrenie sunt independente între ele, dar sunt predictive pentru simptome schizotipale corespunzătoare la rude, cu care se plasează pe un continuum etiologic.

Problema fundamentală a importanței diagnosticului precoce al schizofreniei rămâne desigur aceea legată de instituirea tratamentului: întârzierea terapiei psihozei poate fi asociată cu un prognostic sărac și de aceea intervențiile se îndreaptă tot mai mult către faza prodromală a afecțiunii. Pentru a depăși imperfecțiunile studiilor mai vechi, retrospective, tot mai mulți autori se îndreaptă către abordări prospective care urmăresc dezvoltarea schizofreniei din etapele prodromale și în mod special din faza tardivă prodromală, care înseamnă risc de conversie iminentă spre psihoză (Rosen J.L. et al., 2002), într-un efort de a descifra dezvoltarea proceselor care vor conduce la boală. Date provenite din studii retrospective au identificat un procent de 73% din pacienți cu simptome prodromale nespecifice (depresie, anxietate, autostimă scăzută) sau simptome negative (concentrare scăzută, lipsă de energie, diminuarea performanțelor), 20% cu simptome pozitive (suspiciozitate, anomalii perceptuale, tulburări de gândire) și simptome negative sau

nespecifice și doar 7% numai cu simptome pozitive (Hafner H., Heiden W., 1999), dar deși aceste evaluări scot în evidență excesul de simptome negative și nespecifice în prodrom, totuși găsesc un exces de manifestări pozitive cu puțin timp înainte de debutul propriu-zis psihotic (Hafner H. et al., 1999).

Abordările prospective în care s-a intervenit terapeutic în prodrom concluzionează că pacienții prodromali cu risc înalt de intrare în psihoză au beneficiat de tratament prin ameliorare funcțională semnificativă deoarece intervenția s-a făcut în momentul în care psihoza a avut o severitate minimă, iar capacitatea pacientului de a coopera a fost conservată la maxim (Rosen J.L. et al., 2002).

Capitolul 6

Sindromul negativ la debutul schizofreniei — elemente ale diagnosticului diferențial

Simptomele negative din schizofrenie sunt clasic descrise ca aparținând formei sau, mai adecvat spus, perioadei reziduale. Cu toate acestea, simptomele negative sunt foarte frecvente în cursul episoadelor psihotice concomitent cu simptomele pozitive, precum și ca manifestări prodromale.

Problema luată în discuție este relația între sindromul negativ și debutul schizofreniei, având în vedere o eventuală și, desigur, foarte oportună posibilitate a diagnosticului și, implicit, a tratamentului mai precoce al acestei boli.

Sindromul negativ cuprinde: tocirea afectivă (expresie facială imobilă, diminuarea mișcărilor spontane, sărăcirea gesturilor spontane, contact vizual sărac, nonresponsivitate afectivă, afecte inadecvate, lipsa inflexiunilor vocale), alogia (sărăcia vorbirii, sărăcia conținutului vorbirii, blocajul, creșterea latenței răspunsurilor), avoliție-apatie (scăderea autoîngrijirii și igienei, diminuarea acti-

vității profesionale sau școlare, anergia fizică), anhedonie-asociabilitate (scăderea intereselor și activităților plăcute, scăderea activităților și intereselor sexuale, diminuarea senzației de apropiere și intimitate, scăderea relațiilor cu prieteni), hipoprosexie (în relațiile sociale, în timpul testelor) (NC Andreasen-The diagnosis of schizofrenia–1982).

În 1980, T.J. Crow propunea clasificarea schizofreniei în tip 1 (cu simptome predominant pozitive) și tip 2 (cu simptome predominant negative, anormalități structurale cerebrale, răspuns modest la tratament). Deși acest sistem nu a fost reținut în clasificarea DSM-ului IV, distincția clinică a celor două tipuri are importanță în cercetarea psihiatrică, dar și în practica clinică. Într-un studiu ulterior, Crow (1989) urmărește corelația simptomatologiei negative cu vârsta de debut a schizofreniei, deficitul intelectual și modificările structurale cerebrale. Ceea ce constată autorul este că vârsta de debut se corelează cu prognosticul apariției simptomatologiei negative, în sensul că pacienții cu debut mai precoce sunt mai susceptibili să dezvolte simptome negative, dar și modificări structurale cerebrale și deficite cognitive, față de cei cu debut mai tardiv. Aceste rezultate indică vârsta de debut a schizofreniei ca factor implicat în relația dintre structura cerebrală și deficitul cognitiv, fapt care ar sugera că asociațiile sunt stabilite devreme în cursul bolii, lucru compatibil cu ideea că boala în sine este mai degrabă o anomalie de dezvoltare decât un proces degenerativ.

Studii mai recente au diferențiat între simptomele negative secundare din schizofrenie și cele primare, acestea din urmă fiind identificate la primul episod de schizofrenie și astfel fiind considerate ca o manifestare

directă a disfuncțiilor bazale ale bolii (Peralta V. et al., 2000). Simptomele negative primare sunt durabile și nu se datorează asocierii unor factori ca efectele secundare medicamentoase, depresia sau simptomatologia psihotică. Unii autori le-au descris ca sindrom deficitar (Amador X.F. et al., 1999) caracterizat prin asocierea anomaliilor de adaptare premorbidă, prognostic mai slab, asocierea depresiei, anomalii de structură și funcționare cerebrală și stabilitatea diagnosticului, elemente care îl diferențiază de sindromul non-deficitar.

Schizofrenia simplă este un concept psihiatric mai vechi, față de care au existat rezerve mai ales datorită dificultăților de a stabili dacă sunt îndeplinite criteriile de diagnostic pentru schizofrenie, dar a cărui abordare își găsește locul în legătură cu simptomatologia negativă și diagnosticul schizofreniei la debut. Schizofrenia simplă era caracterizată prin pierderea graduală, insidioasă a inițiativelor și voinței. Simptomul primar al schizofreniei simple — retragerea pacientului din situații sociale și activități profesionale — poate reflecta însă diagnostice foarte diferite: depresie, fobie, demență, accentuarea unor trăsături de personalitate. În ciuda acestor dificultăți de exactitate a diagnosticului, schizofrenia deteriorativă simplă apare ca o categorie diagnostică în apendicele DSM-ului IV, care indică criterii de cercetare pentru această tulburare. Criteriile de cercetare au în vedere o realitate clinică cunoscută psihiatrilor practicieni, și anume aceea a existenței unei tulburări cu debut gradual și progresiv al unor simptome similare cu cele deficitare și de declin cognitiv din schizofrenie. Criteriile de cercetare DSM-IV sunt: 1) declin profesional marcat sau în funcționarea academică 2) apariția și accentuarea

treptată a unor simptome negative ca tocirea afectivă, alogia și avoliția 3) raport interpersonal sărac, izolare sau retragere socială. Principala critică adusă acestei categorii diagnostice (fapt care însă nu ar avea de ce să împiedice reținerea sa ca formă de debut a schizofreniei) este lărgimea nepermisă, hipercuprinderea unor pacienți, care ar putea fi diagnosticați ca având alte tulburări: depresie majoră, distimie, abuz de substanțe, tulburări de personalitate. Tulburarea deteriorativă simplă (sau schizofrenia simplă) ar putea fi totuși o categorie diagnostică cu implicații prognostice și terapeutice.

Conceptul de deteriorare a fost întotdeauna important în schizofrenie și reprezintă un element de bază în diagnosticul curent și în gândirea conceptuală. Deși clasic atribuit evoluției cronice a bolii, un interes mai nou pentru ceea ce a fost denumit sindrom deficitar în schizofrenie reprezintă obiectul a numeroase scale de evaluare (Crow T.J., 1989; Weinberger D.R., 1998) care pun accent pe identificarea, clasificarea și măsurarea anormalităților relevante pentru evidențierea simptomelor negative ca un cluster distinct cu semnificație etiologică, prognostică și terapeutică și cu posibil debut precoce chiar la începutul bolii (McKenna P.J., Lund C.E., Mortimer A.M., Mannuza, 1989). Studiile actuale diferențiază simptomele negative de cele deficitare (deficite cognitive) și evidențiază pattern-uri de asociere a celor două serii de manifestări (Liddle P.F., 1987; McKenna P.J., 1989).

Chiar în cadrul sindromului negativ, unii autori consideră necesară diferențierea unor simptome negative primare, deoarece aceleași manifestări pot fi produse de factori cum sunt medicamentele psihotrope, depresia, simptomele pozitive, deprivarea ambientală. Unele

cercetări găsesc simptomele negative primare destul de rar (10%) printre pacienții la primul episod de schizofrenie. Aceiași autori consideră sindromul negativ ca un domeniu psihopatologic din cadrul schizofreniei cu fiziopatologie (și poate și etiologie) diferită de forma cu simptome psihotice pozitive, prezentând următoarele caracteristici: adaptare premorbidă săracă, mai mare „anhedonie" socială și fizică, mai multe modificări neurologice (de ex. funcționarea lobilor frontali, scăderea utilizării glucozei în cortexul frontal și parietal și în talamus, evaluate prin tomografia cu emisie de pozitroni și volume mai mari în caudatul drept măsurate prin rezonanță magnetică), debutul afecțiunii este mai ales insidios, evoluția continuă cu slabă tendință către remisiune și cu lipsă de reactivitate la evenimentele vieții, simptomele negative sunt prezente de la debut și cresc progresiv în severitate.

O altă problemă mult discutată este aceea a diagnosticului diferențial sindrom negativ–sindrom depresiv, dar și a asocierii celor două serii de simptome (anhedonie, anergie, sentimentul de vid, retragerea emoțională), mai ales la debutul tulburării, când manifestările pot fi neclare, dar și când, a pune un diagnostic corect și a face tratamentul adecvat ar putea schimba prognosticul pe termen lung al bolii (Wassinik T.H. et al., 1999). Unele elemente din scalele de evaluare a simptomelor negative de exemplu sunt recunoscute și ca manifestări depresive: anhedonia, retragerea socială, sărăcirea vorbirii. Încă de la începutul anilor '80, de când a început să existe un interes clar direcționat spre evaluarea simptomelor negative, unii clinicieni s-au plâns de non-specificitatea acestor simptome, argumentând că avoliția, apatia,

retragerea socială, anhedonia sunt adesea observate la pacienți cu alte tulburări cum este depresia; chiar înainte de studii specifice se poate argumenta însă că în psihiatrie există puține simptome patognomonice (dacă nu chiar mai corect ar fi să spunem că nu există nici unul) și mult mai sigur pare să descriem grupe de simptome așa cum se procedează în DSM.

Într-un studiu din 1991 pe grupe mari de schizofreni și depresivi, Andreasen concretizează importanța pattern-urilor de simptome: sindromul negativ în schizofrenie și sindromul depresiv în tulburarea afectivă, așa cum de fapt era de așteptat. La nivel observațional, depresia poate apărea ca indiferență, aplatizare afectivă, iar la nivel subiectiv, unii schizofreni se plâng de scăderea capacității de a trăi plăcerea — anhedonie. În ceea ce privește prognosticul, numeroase studii susțin legătura dintre depresia în schizofrenia acută și prognosticul mai bun (exceptând potențialul suicidar). Simptomele afective sau depresive în schizofrenia acută la persoane tinere se asociază (cu bună reliabilitate) cu simptome pozitive sau negative și cu prognosticuri diferite (Fitzgerald P.B. et al., 2002). La tineri cu schizofrenie acută la debut și cu simptome depresive rămâne în discuție dificultatea diagnosticului diferențial, dar și posibilitatea de confuzie cu depresia majoră și tulburarea schizoafectivă. Relația dintre depresie și deficit afectiv de-a lungul diferitelor faze ale schizofreniei este complexă și necesită aprecierea clinicianului, dar cercetări științifice longitudinale sunt desigur necesare pentru a putea înțelege rolul deficitelor afective și al depresiei în schizofrenie.

Un aspect important luat în discuție în numeroase studii este reprezentat de corelația dintre vârsta de debut

a psihozei discordante și apariția simptomatologiei negative. Chiar Kraepelin (1904) si Bleuler (1911) observaseră că schizofrenia cu debut tardiv nu seamănă cu cea cu debut precoce. Bleuler (1943) a observat că tocirea afectivă era mai puțin obișnuită la schizofreniile cu debut peste 40 ani. Howard (1993) raportează atât afectele inadecvate, cât și tocirea afectivă ca fiind mai comune printre pacienții cu debut precoce (tocirea afectivă la 7,4% din pacienții cu debut tardiv față de 22,7% dintre cei cu debut precoce).

Aceste rezultate sunt congruente cu ideea că simptomele negative sau deficitare sunt caracteristice schizofreniei cu debut precoce precum și cu ipoteza etiologiei diferite a schizofreniei cu debut tardiv, pentru care teoria neurodegenerării (față de cea a neurodezvoltării din forma cu debut precoce), pare a fi mai adecvată.

Pacienții cu schizofrenie care prezintă simptome negative persistente reprezintă un subgrup important, dar dificil de identificat în cursul etapelor precoce ale bolii și de aceea studii recente încearcă să găsească criterii pertinente de discriminare între caracteristicile psihozei la primul episod pentru cei care vor face sau nu sindromul negativ primar (Malla A.K. et al., 2004). Datele studiului sugerează că nu toți pacienții cu simptome negative la debut au un prognostic prost, ci doar un subgrup caracterizat prin debut insidios și fără tratament pentru mai mult de un an, aplatizare afectivă importantă la debut, adaptare premorbidă slabă în cursul adolescenței. Acest subgrup ar putea să prezinte mecanisme fiziopatologice subiacente distincte, poate similare celor sugerate pentru schizofrenia deficitară cronică (Kirkpatrick B. et al., 2001).

Studii recente evidențiază existența disfuncțiilor cerebrale în schizofrenia la debut (Hemmingsen R., 1999) prin evaluarea unui lot semnificativ de pacienți cu schizofrenie la primul episod. Metodele folosite în studiu sunt extrem de complexe și sofisticate cuprinzând (pe lângă evaluarea clinică a psihopatologiei și anamnezei, inclusiv date legate de complicații la naștere) tomografia cerebrală computerizată, tehnici de rezonanță magnetică nucleară, rCBF-CeretecSPECT, care determină fluxul sanguin cerebral în cortexul prefrontal în cursul testului de sortare a imaginilor Wisconsin.

Deși schizofrenia poate avea un debut aparent acut, analize epidemiologice susțin modelul patogenezei de neurodezvoltare în schizofrenie prin evidențierea existenței fazei prodromale care precede psihoza cu durată de mai mulți ani la o proporție înaltă din cazuri. În aceste studii, simptomele negative au fost printre cele mai obișnuite la debut, alături de cele nespecifice cum este anxietatea sau depresia. În unele cazuri au existat tulburări încă din copilărie: gândire bizară, aberantă, răspunsuri emoționale exagerate ca intensitate sau durată, semne neurologice minore sau interacții sociale dezadaptate. Alte studii (Hemmingsen R., Madsen A., 1999) au înregistrat că prevalența anomaliilor neurologice la primul episod este crescută de existența riscului genetic precum și de complicații obstetricale. Tot Hemmingsen (1999) descrie anomaliile cerebrale la pacienții schizofreni la debutul afecțiunii: creșterea densității neuronale în neocortexul prefrontal și cingulat, reducerea densității sinaptice în prefrontal; modificări ale conexiunilor cortico-corticale ar putea fi reflectate în alterările volumului substanței albe, ca și în modificările neuronale sau

de densitate sinaptică. Alți autori au examinat prin intermediul rezonanței magnetice nucleare volumul talamic la pacienți aflați la primul episod de schizofrenie (Gilbert A.R. et al., 2001) și au identificat deosebiri volumetrice considerate semnificative între cei diagnosticați cu schizofrenie și subiecții sănătoși. Anomaliile nucleului talamic au fost invocate pentru a explica procesarea imprecisă a informației în schizofrenie: teoria filtrului talamic este susținută de reducerea numărului de neuroni din nucleul dorsomedial talamic, reducerea volumului și a activității metabolice talamice, degenerarea sinaptică progresivă a talamusului.

Evaluări moderne ale schizofreniei la primul episod s-au făcut și prin metoda analizei factoriale și aplicarea scalelor SANS si SAPS (Lastra I., 2000) care a condus la descrierea a 4 clustere sau subgrupe cu simptome similare: negativă, pozitivă-nonparanoidă, simplă, dezorganizată. Interesant de remarcat este faptul că clusterul 1 — care are pacienții cu cele mai mari scoruri pentru dimensiunea negativă — cuprinde cel mai mare număr de pacienți (34,9%). Clusterul denumit cu termenul „simplu" este diferit de cel „negativ" și se caracterizează prin scoruri scăzute la toate categoriile (dimensiunile: negativ, pozitiv nonparanoid, dezorganizat) apropiindu-se prin aceasta de vechea concepție a schizofreniei simple ca formă latentă, „slabă", nu neapărat cu simptome negative. Cercetarea menționată nu a depistat și un cluster care să poată fi denumit mixt, fapt care ar putea fi interpretat prin aceea că heterogenitatea în general identificată în grupurile de schizofreni studiate se datorează predominanței patologiei cronice (deteriorative) care nu se regăsește în loturile cu pacienți la debut. Dimensiunea nega-

tivă a acestui studiu nu se suprapune deci nici pe simptomatologia deteriorativ-deficitară (considerată cronică). Studiul găsește corelații între diferite variabile: clusterul negativ se asociază cu o slabă adaptare premorbidă precum și cu prognostic prost (la o evaluare prospectiva pe 3 ani).

Anomaliile cognitive (luate în discuție în relația pe care desigur o au cu sindromul negativ), au reprezentat un element central în diagnosticarea schizofreniei cel puțin de la Kraepelin și Bleuler încoace. În ciuda numeroaselor studii de decenii nu se poate spune că este clar înțeles cursul longitudinal al disfuncțiilor cognitive. Când încep disfuncțiile cognitive, preced ele debutul psihozei, există ulterior declin cognitiv după începutul bolii?

Studii mai vechi și mai noi sugerează că disfuncțiile cognitive sunt prezente la copiii care vor face schizofrenie, în timp ce alți autori descriu declinul constant al funcțiilor cognitive. Gold (1999) într-un studiu recent a evaluat un lot semnificativ de pacienți la primul episod de schizofrenie printr-o baterie amplă de teste cognitive, reluând apoi testarea după 5 ani. Concluzia a fost că performanțele cognitive nu s-au deteriorat, dar dimensiunea negativă s-a asociat cu un prognostic mai slab, fapt care însă ar putea fi legat de deficitul cognitiv primar din schizofrenie.

Alte studii mai recente au abordat problematica simptomelor negative versus sindromul deficitar în contextul schizofreniei cu istoric familial de boală (Malaspina D. et al., 2000) și au constatat că istoricul familial de schizofrenie s-a asociat cu simptomele negative, dar a fost inconsistent relativ la prezența sindromului deficitar. Astfel cele două grupe de pacienți — cu și fără încărcare

ereditară — au avut sindromul deficitar în proporții similare, dar cei cu istoric familial au prezentat simptome negative proporțional mai mult și cu o mai mare rezistență la tratament a acestor manifestări. Sindromul negativ stabil și specific legat de vulnerabilitatea genetică pentru schizofrenie ar putea fi asociat cu deficitul de funcționare psihosocială.

Simptomele negative se corelează cel mai puternic cu performanțele cognitive: procesarea motorie și vizuală, disfuncția cerebrală generalizată, gândirea conceptuală, numirea obiectelor, memoria de lunga durată, atenția, deficitele de procesare a informației vizuale, discriminare scăzută a semnalelor, scăderea concentrării și a capacității de procesare auditiv-vizuală. Rezultatele studiului lui Gold (1999) indicând lipsa deteriorării cognitive între cele două testări sunt congruente mai degrabă cu modelul neurodezvoltării în etiologia schizofreniei decât cu teoria neurodegenerării.

Concluzii asemănătoare au stabilit și cercetări ceva mai vechi (Hoff A.L., 1992) care au evaluat funcționarea neuropsihologică la primul episod de schizofrenie, folosind măsurători foarte complexe pentru: funcția executivă, memoria verbală, memoria spațială, concentrare-viteză, funcția cognitivă globală, funcția emisferelor stângă și dreaptă. Rezultatele obținute indică existența deteriorării funcției cognitive încă de la debutul tulburării și chiar din fazele premorbide. Pacienții la primul episod au avut scoruri asemănătoare la măsurătorile funcțiilor executive, memorie spațială și verbală, concentrare, funcții emisferice, cu cei cu schizofrenie cronică. Pentru ambele grupe de pacienți, funcția emisferei stângi a fost mai afectată și nu s-a putut stabili o corelație semnificativă

între lungimea bolii și deteriorarea neuropsihologică. Problema dacă modificările morfologice cerebrale preced sau nu debutul schizofreniei rămâne desigur în dezbatere. Faptul că modificările structurale au fost găsite devreme în cursul bolii poate explica deficitele cognitive înregistrate la pacienții cu prim episod. Aceeași autoare a reluat evaluarea neuropsihologică longitudinală a schizofrenilor începând de la primul episod (Hoff A.L., 1999) și a constatat prezența încă din stadiile inițiale a deficitelor cognitive, dar nu a găsit o relație semnificativă a acestora cu simptomele negative de la debut.

Din acest studiu rezultă stabilitatea în timp a deficitelor cognitive, dar nu neapărat și a simptomelor negative care s-ar putea eventual remite. Dintre deficitele cognitive semnalate, cel al memoriei verbale pare să fie întru câtva specific schizofreniei, fapt susținut și de modificările structurale din regiunile temporale stângi. Această lucrare evocă alte 15 studii neuropsihologice de tip „follow-up" care au testat pacienți schizofreni și care au concluzionat că deficitele cognitive sunt prezente de la debutul bolii și sunt relativ stabile în timp.

O problemă care nu poate fi ignorată în contextul relației dintre debutul schizofreniei și sindromul negativ este aceea a simptomelor prodromale. Este un lucru în general admis că debutul și recurența simptomelor psihotice este adesea precedată de alte simptome (de ex. anxietate, tensiune, depresie, retragere) sau de manifestări comportamentale. În ultimii ani, mai multe cercetări au încercat să identifice astfel de simptome și să evalueze relația lor cu procesul psihotic. Ar exista cel puțin două motive de interes: identificarea și reducerea lor ar putea preveni dezvoltarea psihozei complete, iar descoperirea

unor simptome cu adevărat predictive ar aduce date și clarificări în psihopatologia și etiologia schizofreniei (Malla A.K., 1994).

Una dintre problemele care se pune este dacă simptomele prodromale preced cu adevărat psihoza sau sunt o parte integrantă din ea sau o reacție sau un proces psihotic gradual. Oricum, debutul schizofreniei nu poate fi considerat un fenomen de tip totul-sau-nimic, ci este mult mai realist să fie privit ca un proces gradat care implică o progresie de la tulburări subtile către pierderea capacității de testare a realității.

Numeroase studii mai vechi și mai noi încearcă să stabilească posibile corelații între structura personalității și apariția psihozei discordante. Au existat perioade în care această legătura a fost suprainvestită și perioade în care a fost aproape uitată. Există însă aspecte ale practicii clinice care ne fac să revenim la această ipoteză: pacienți care nu au fost armonioși și bine adaptați înainte de prima internare pentru schizofrenie, unii pentru că au avut manifestări prodromale sau un debut insidios întins pe perioade lungi, cu simptome nu foarte pregnante de exemplu negative, iar alții pentru că au avut o tulburare de personalitate sau doar trăsături dizarmonice accentuate.

Dificultatea cea mai mare de diagnostic intervine atunci când o personalitate schizoidă se asociază cu un debut cu simptome negative facând aproape imposibilă evaluarea saltului în psihoză (dacă este un salt). De aceea cercetarea personalității premorbide la schizofreni rămâne încă obiectul a numeroase lucrări (Lysaker P.H., 2004).

Autori clasici au dezbătut problema menționată: Bleuler (1924) și Kretschmer (1934), considerând un continuum personalitate premorbidă–schizofrenie, iar

Jaspers (1956) și Schneider (1958) privindu-le ca independente. De atunci s-au conturat mai multe linii de cercetare. Unele studii au considerat ipoteza asocierii genetice între schizofrenie și alte tulburări inclusiv cele de personalitate folosind termenul de spectru schizophrenic — boli cu teren (moștenit în) comun. În această zonă se include și conceptul de „schizotipie" care descrie un profil caracteristic de personalitate regăsit în studii genetice cu rude de schizofreni. Alte studii au fost cele orientate clinic, fenomenologic folosind loturi mari urmărite pe perioade îndelungate și care au condus la descrierile de la DSM-III încoace; acestea au dus la caracterizarea clusterelor de tulburări de personalitate (A: paranoid, schizoid, schizotipal, găsite mai frecvent la cei care au făcut schizofrenie sau boală schizoafectivă).

Alte cercetări au urmărit identificarea trăsăturilor premorbide din perioada obstetricală spre adolescența târzie, observând tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neuromotorie, socială, academică și funcțională. Asocialitatea în perioada pubertății, performanțele școlare reduse în copilărie, proasta adaptare la vârsta de 7 ani s-au asociat cu simptomatologia negativă la cei care au făcut schizofrenie.

Studii recente abordează precursorii developmentali la tinerii cu schizofrenie cu debut precoce în scopul evaluării specificității diagnostice și a continuității cu dimensiunile simptomatice (Hollis C., 2003), concluzionând existența unei corelații între anomaliile sociale premorbide și dezvoltarea sindromului negativ în cursul psihozei.

Numeroase cercetări s-au îndreptat către identificarea factorilor de risc pentru schizofrenie. Unii autori au

ajuns la concluzia că descrierea dimensională a personalității ar fi mai adecvată decât cea tipologică, deoarece găsim mai degrabă amestecuri de trăsături de personalitate decât tulburarea de personalitate în sine. Modelul dimensional presupune că exprimarea intensității unui simptom se coreleaza etiologic cu un factor sau o disfuncție (fapt care poate fi folosit și urmărit în studii chiar dacă agentul etiologic nu este încă cunoscut). Într-un studiu pe un lot de 112 schizofreni la primul episod sau cu debut relativ recent al bolii s-au găsit corelații între diferite structuri de personalitate și forme de schizofrenie, cea mai evidentă și constantă legătură regăsindu-se între personalitatea schizoidă și sindromul negativ din psihoza discordantă, dar se sugerează de asemenea preexistența predispoziției structurale tridimensionale (negativ-schizoid, pozitiv-schizotipal, dezorganizat-antisocial) pentru psihoză în cadrul personalității premorbide (Cuesta M.J., 1999). Celelalte corelații au fost găsite între personalitatea dissocială și forma dezorganizată, personalitatea schizoidă-simptome pozitive și forma dezorganizată, trăsături pasiv-dependente și formele negativă și dezorganizată.

Rezultatele acestui studiu susțin ipoteza continuității între trăsăturile premorbide de personalitate și schizofrenie (dimensiunile schizofreniei), fapt relevat și de alți autori care au descris frecvența înaltă a simptomatologiei negative la pacienți cu personalitate sau trăsături de personalitate schizoidă și schizotipală precum și dezvoltarea formei negative de schizofrenie la persoane descrise de foștii lor profesori ca pasive, izolate social, neresponsive la laudă în copilăria târzie și adolescența precoce.

O structură tridimensională a fost descrisă de diferite lucrări atât în cadrul schizofreniei, cât și al tulburărilor de personalitate și chiar la trăsăturile schizotipale în loturi populaționale nonpsihotice cum ar fi cele de studenți normali. Această structură tridimensională psihotică de la normalitate până la tulburările de spectru schizofrenic pare să indice că dimensiunile schizofreniei și cele ale personalității premorbide legate de ea prezintă anomalii neurobiologice comune. S-au adus argumente genetice, neuropsihologice, neurofuncționale, de imagerie cerebrală și de anomalii biochimice care sugerează aceleași strânse similarități între simptome de tip dimensiune schizoidă și simptomele negative din schizofrenie. De asemenea, trăsăturile schizoide la populația normală s-au asociat cu modificări structurale și neuropsihologice similare celor de la pacienții cu schizofrenie.

Astfel de rezultate care susțin ipoteza continuității personalitate–psihoză, atestă posibilitatea ca perturbările biologice, cognitive și de personalitate ale pacienților schizofreni să fie prezente și la personalitățile normale, ba, mai mult, s-a sugerat că aceste perturbări sunt trasate genetic reprezentând vulnerabilitatea pentru schizofrenie. Modelul continuității este compatibil cu una din ipotezele cele mai importante asupra patogenezei schizofreniei, aceea a neurodezvoltării.

Și alte studii au identificat asocierea unor aspecte ale funcționării premorbide și apariția simptomelor negative în cazul dezvoltării schizofreniei: funcționarea socială săracă, nivelul educațional scăzut, performanțe profesionale mai puțin adecvate, inteligența scăzută (Fennig S., 1995, într-o cercetare care a evaluat pacienți la primul

episod de schizofrenie cu scala SANS la internare și la 6 luni și retrospectiv pentru perioada premorbidă, a constatat că simptomele negative s-au menținut stabile în cele 6 luni de evaluare).

Lucrări recente și-au propus să stabilească dacă anomaliile subtile comportamentale și intelectuale la adolescenți aparent sănătoși pot să prevadă vulnerabilitatea pentru schizofrenie, comparând pacienți discordanți (509) cu adolescenți normali (9 215) (Davidson M., 1999). Copiii și adolescenții aparent sănătoși, dar destinați să facă schizofrenie, prezintă inteligență mai scăzută, comportament social retras, anomalii de conduită și adaptare, deficite neurologice foarte ușoare (comparativ cu restul populației). Factorii cei mai predictivi pentru schizofrenie au fost identificați a fi funcționarea socială, abilitatea organizațională, funcționarea intelectuală.

Ipoteza neurodezvoltării sugerează că o patologie cerebrală precoce — care s-ar putea manifesta prin anomalii intelectuale și comportamentale subtile — acționează ca factor de risc (mai degrabă decât ca factor suficient) care, în combinație cu alți factori de risc (genetici sau de mediu) sau în absența factorilor protectori, poate duce la manifestarea schizofreniei. A fost formulată și o altă ipoteză de neurodezvoltare numită tardivă: evenimentul responsabil de manifestarea schizofreniei ar fi eliminarea sinaptică excesivă sau insuficientă în timpul adolescenței, implicând că anomaliile din copilărie ar fi factori de risc nespecifici. Această formulare ar explica de ce markerii comportamentali și intelectuali la vârsta de 16–17 ani (din studiul menționat mai sus) sunt mai sensibili și mai specifici decât aceiași markeri colectați la vârste mai mici.

Identificarea simptomatologiei negative la debutul schizofreniei și diferențierea acesteia de alte sindroame, mai ales de cel depresiv, se impune ca o problemă importantă pentru fazele inițiale ale bolii, când manifestările pot fi mai puțin conturate. Diferențierea simptomelor negative facilitează acuratețea diagnostică și implicit stabilirea unui diagnostic adecvat, care va influența prognosticul pe termen lung al schizofreniei.

Capitolul 7

Contribuția datelor de laborator și valoarea imagisticii cerebrale în evaluarea schizofreniei la debut

În secolul 19 schizofrenia a fost clasificată printre bolile funcționale, deoarece anatomopatologii eșuaseră în identificarea substratului ei neuropatologic. De peste 20 de ani cercetătorii au făcut totuși pași importanți în descrierea modificărilor structurale mai ales din sistemul limbic și ganglionii bazali, precum și a celor biochimice din cortex, talamus și trunchiul cerebral. Ultimele decade au fost perioada unor adevărate transformări în gândirea despre schizofrenie, care reflectă trecerea de la concepția unei tulburări complexe implicând factori biologici și psihosociali, spre dezvoltarea neuroștiințelor care furnizează instrumentele care să probeze substratul comportamentului.

În mod special, progresele realizate în domeniul neuroimagisticii au identificat modificări ale structurii și funcționării cerebrale care au dus la formularea unei noi concepții asupra schizofreniei ca tulburare cerebrală. Două aspecte pot fi evaluate prin neuroimagistică: struc-

tura anatomică și activitatea funcțională. Aceste evaluări sunt făcute transversal și longitudinal în cursul vieții pentru a se putea stabili corelații între modificările creierului și comportament.

Sistemul limbic, datorită rolului pe care îl are în controlul emoțiilor, s-a considerat a fi implicat în fiziopatologia schizofreniei. Această arie cerebrală s-a dovedit a fi cea mai fertilă pentru studierea neuropatologiei schizofreniei. Numeroase studii post-mortem bine controlate ale probelor cerebrale au arătat scăderea dimensiunilor ariei cuprinzând amigdala, hipocampul și girul parahipocampic. Aceste observații neuropatologice concordă cu studiile de rezonanță magnetică (MRI) făcute la pacienții cu schizofrenie. S-a mai raportat dezorganizarea neuronilor în interiorul hipocampului la schizofreni.

Ganglionii bazali prezintă interes din cel puțin două motive: pacienții schizofreni prezintă tulburări motorii chiar în absența terapiei neuroleptice (stereotipii, grimase faciale), iar în al doilea rând, în bolile neurologice asociate cu simptome psihotice (cum este boala Huntington) tulburările motorii implică mai ales ganglionii bazali.

Imagistica cerebrală: studiile inițiale de tomografie computerizată au produs cele mai convingătoare date privind organicitatea schizofreniei, arătând că pacienții prezentau lărgirea ventriculilor (lateriali și al treilea), precum și un grad de scădere a volumului cortical, fapte care se corelează cu scăderea cantității de țesut cerebral la pacienții afectați. Nu se poate preciza dacă această scădere se datorează unei tulburări de dezvoltare sau unei degenerări. Alte studii de tomografie computerizată au arătat asimetrie cerebrală anormală, scăderea

volumului cerebelului, modificări de densitate cerebrală la pacienții cu schizofrenie. Multe studii au corelat prezența anomaliilor tomografice cu existența simptomelor negative sau deficitare, deteriorarea, creșterea semnelor neurologice, frecvența simptomelor extrapiramidale neuroleptice, adaptarea premorbidă săracă. Deși nu toate studiie tomografice au confirmat aceste asocieri, se impune observația că simptomele sunt cu atât mai serioase cu cât modificările anatomopatologice sunt mai evidente. Totuși, anomaliile tomografice descrise la pacienții cu schizofrenie au fost descrise și în alte boli: tulburări afective, demențe, tulburări asociate cu consumul de alcool, deci este puțin probabil să fie specifice schizofreniei.

Numeroși investigatori au încercat să determine dacă modificările tomografice sunt progresive sau statice. Unele studii au ajuns la concluzia că leziunile observate sunt prezente de la debutul bolii și nu evoluează. Alte studii totuși găsesc că procesul vizualizat tomografic continuă de-a lungul bolii. Deși lărgirea ventriculară este observată la pacienții schizofreni comparativ cu loturile de control, diferențele între persoanele afectate și cele neafectate este variabilă și de obicei mică. De aceea utilitatea tomografiei computerizate în diagnosticul schizofreniei este limitată. Unele date indică totuși că lărgirea ventriculară este mai mare la pacienții cu diskinezie tardivă decât la cei fără și mai frecventă la bărbați decât la femei.

Rezonanța magnetică nucleară (MRI) a fost folosită inițial pentru a verifica rezultatele tomografiei și oferă posibilitatea examinării mai sensibile a scizurilor corticale, contrast mai bun, lipsa artefactelor legate de os. Aceas-

tă metodă a făcut posibilă corelarea dimensiunii neuroanatomice cu două dimensiuni comportamentale: trăsăturile clinice ale tulburării și deficitele neurocognitive.

Volumele cerebrale și lichidul cerebrorahidian: studiile de rezonanță magnetică nucleară au confirmat ceea ce se descoperise prin tomografie, și anume că volumul cerebral este mai mic, iar cantitatea de lichid cerebrospinal mai mare la schizofreni față de populația sănătoasă. Unul dintre cele mai importante studii de rezonanță magnetică nucleară a examinat gemeni monozigoți neconcordanți în ceea ce privește prezența schizofreniei și a găsit că toți gemenii afectați aveau ventriculii cerebrali mai largi decât frații lor gemeni neafectați, chiar dacă uneori rămâneau în limitele dimensiunilor normale. Ca rezultat al capacității superioare de rezoluție a rezonației magnetice nucleare, mai multe raportări au arătat volume ale complexului hipocamp-amigdală-talamus și girurile parahipocampic și temporal superior scăzute la pacienții cu schizofrenie. Un studiu recent a găsit reducerea acestor arii cerebrale în emisfera stângă și nu în cea dreaptă, deși alte studii au găsit scăderi de volum bilaterale.

Alți autori au examinat prin intermediul rezonanței magnetice nucleare volumul talamic la pacienți aflați la primul episod de schizofrenie (Gilbert A.R. et al., 2001) și au identificat deosebiri volumetrice considerate semnificative între cei diagnosticați cu schizofrenie și subiecții sănătoși. Unele studii au corelat reducerea volumului sistemului limbic cu gradul de psihopatologie sau cu severitatea bolii. Măsurătorile realizate prin rezonanță magnetică nucleară au fost corelate cu fenomenologia clinică și cu alte variabile cum ar fi: funcționarea

premorbidă, severitatea simptomului, prognostic (Pantelis C. et al., 2003).

Volumele regionale: cele mai consistente anomalii în schizofrenie au fost la nivelul structurii lobilor frontal și temporal. Reducerea volumului temporal s-a corelat cu tulburări de memorie și cu severitatea simptomelor negative. Aceste observații s-au făcut la pacienții la primul episod de boală, ceea ce susține ipoteza neurodezvoltării în schizofrenie.

Segmentarea materiei albe și cenușii: modificările substanței cenușii au fost găsite în adolescență și în procesul de îmbătrânire normală. Segmentarea alb-cenușiu este critică în studiile de dezvoltare. Reducerea substanței cenușii a fost observată de numeroase studii care au evaluat pacienții cu schizofrenie cronică. Mai recent, un studiu de prim episod a raportat deficite de substanță cenușie.

Studiile longitudinale: în timp ce majoritatea studiilor longitudinale tomografice de tip „follow-up" au evaluat pacienții cronici, studiile logitudinale MRI au examinat pacienți la primul episod. Cele mai multe studii de 1–2 ani, pe loturi de 13–24 pacienți cu 6–8 martori nu au identificat schimbări semnificative în dimensiunile ventriculare. O cercetare mai recentă pe 20 de pacienți cu 5 martori după 4 ani găsește scăderi semnificative ale volumului cerebral, și lărgirea ventriculului stâng, concluzionându-se că există modificări corticale subtile după debutul bolii. Într-un alt studiu mai amplu (40 pacienți: 20 la primul episod, 20 tratați anterior) față de 17 martori sănătoși, timp de 2,5 ani, s-au măsurat volumul total, LCR-ul, lobii frontal și temporal, severitatea simptomelor pozitive și negative, medicația, comportamen-

tul (Madsen A.L. et al., 1999). Pacienții au avut volumele globale, temporale și frontale mai mici decât lotul martor. Prezența anomaliilor neuroanatomice la primul episod indică disfuncția cerebrală anterioară bolii. Totuși studiul longitudinal sugerează progresia anomaliilor anatomice.

Numărul limitat de studii MRI și loturile mici lasă problema progresiei leziunilor nerezolvată, precum și pe cea a distincției între tulburările legate de boală și cele cauzate de înaintarea în vârstă. De asemenea, este necesară standardizarea intervențiilor terapeutice introduse în astfel de studii longitudinale.

Spectroscopia de rezonanță magnetică (MRS) este o tehnică ce permite măsurarea concentrațiilor de molecule specifice (ATP: adenozintrifosfat) în creier. Un studiu folosind MRS în cortexul dorsolateral și prefrontal a găsit (comparativ cu un grup de control) că pacienții cu schizofrenie aveau niveluri mai mici de fosfomonoesteri și fosfat anorganic și niveluri mai înalte de fosfodiesteri și adenozintrifosfat. Aceste date despre metabolismul produșilor fosforici sunt concordante cu hipoactivitatea acestori regiuni cerebrale și cu rezultatele altor studii de imagistică cerebrală (PET).

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET): deși există numeroase studii care au folosit această metodă (PET), până în prezent s-au putut trage puține concluzii clare. Cele mai multe studii au măsurat consumul de glucoză sau fluxul sanguin cerebral, iar rezultatele pozitive cuprind hipoactivitatea lobilor frontali, tulburarea activării în unele zone din creier după testul de stimulare psihologică și hiperactivitatea ganglionilor bazali comparativ cu cortexul cerebral. Alte studii însă au eșuat în

reproducerea acestor descoperiri, deși rezultatele în privința activării anormale par sigure.

Fluxul sanguin este evaluat prin tomografie cu emisie de pozitroni, SPECT (tomografia computerizată cu emisie de fotoni) și rCBF (flux sanguin cerebral regional). În timp ce fluxul sanguin cerebral este măsurat, pacientul îndeplinește o sarcină psihologică care se presupune a activa o anume porțiune a cortexului cerebral. Unul dintre cele mai bine contolate studii a găsit că pacienții cu schizofrenie, comparativ cu grupul martor (lotul de control de persoane normale), nu și-au crescut fluxul sanguin în cortexul prefrontal dorsolateral în timpul efectuării testului de sortare a imaginilor Wisconsin (WCST).

Un alt tip de studiu PET a folosit liganzi radioactivi pentru a măsura cantitatea de receptori D2 prezenți. Un grup de studiu raportează creșterea numărului de receptori D2 în ganglionii bazali în timp ce alte studii nu constată vreo schimbare în acest sens. Alte date descriu creșterea densității receptorilor D2 la pacienții psihotici, dar nu și la cei nepsihotici cu tulburare bipolară I. Acest lucru pune sub semnul întrebării ipoteza dopaminergică în schizofrenie versus alte tulburări psihotice. Diferența se poate datora și folosirii unor liganzi diferiți, pacienți cu schizofrenie în diferite forme clinice, stadii etc. sau alte diferențe de metodă și analiză a datelor. Dar controversa rămâne deocamdată nerezolvată.

Neuroimagistica funcțională: PET, SPECT, fMRI (funcțională): un mare număr de studii în schizofrenie, folosind numeroase și variate metode de imagistică cerebrală funcțională, au evidențiat câteva elemente constante: modificări în lateralizarea funcțiilor cerebrale,

modificări ale fluxului sanguin cerebral (cBF) evaluat în cursul activărilor cognitive (Gur R.E. et al., 1994; 1995). În cursul testelor implicând memoria de lucru (implicită, automată) s-a găsit activitate prefrontală diminuată (Weinberger D.R. și Berman K.F., 1998). În cursul altor sarcini cognitive (Flechter P.C. et al., 1996) și în unele teste de repaus (Haznedar M.M. et al., 1997) apar deficite în cortexul cingulat și alterări ale relațiilor intercorticale — de exemplu frontal — temporal (Friston K.J. and Frith C.D., 1995; Friston K.J., 1996). Cele mai multe dintre aceste rezultate au fost obținute la pacienți acuți, netratați, excluzându-se astfel rolul artefactelor medicamentoase.

Numeroase cercetări evidențiază pattern-uri anormale de activare la pacienții cu schizofrenie în cursul sarcinilor cognitive (memorie de lucru), cel mai frecvent invocată fiind hipoactivarea cortexului prefrontal (Berman K.F., 1986, 1992; Weinberger D.R., 1986, 1988; Rubin P., 1991, 1994; Catafau A.M., 1994; Andreasen N.C., 1992). Un studiu „follow-up" pe 18 ani (Cantor-Graae E., 1991) a arătat că hipofuncția prefrontală este remarcabil de stabilă în timp și neinfluențată de tratamente neuroleptice consistente. Chiar studii pe perechi de gemeni monozigoți concordanți pentru schizofrenie, dar care au urmat terapii diferite, au găsit la geamănul mai puțin tratat mai multă hipofrontalitate în cursul sarcinilor cognitive, fapt care se opune evident ipotezei incriminării neuroleptice ca factor de hipofrontalitate (Berman K.F., Weinberger D.R., 1993).

Modificări globale/regionale în metabolism și fluxul sanguin cerebral (CBF): studii PET și SPECT au detectat diferite zone cerebrale cu funcționalitate anormală în

schizofrenie, adesea depinzând de condițiile cognitive în care s-a făcut evaluarea. S-a emis ipoteza că schimbările regionale ar putea fi și indicatori ai unor disfuncții ubicuitare sau chiar ai unei abilități generale sărace de organizare a activităților cerebrale (Taylor S.F., 1996).

Dintre pattern-urile funcționale regionale anormale, alterarea asimetriei funcționale pare să implice hiperactivitatea emisferei stângi și creșterea metabolismului temporal stâng (Gur R.E. et al., 1989, 1994, 1995) cu focus special pe hipocamp, parahipocamp. Lucrări recente sugerează, de asemenea, că alterări aparente în lateralizarea funcțiilor în schizofrenie ar putea să reflecte defecte în organizarea răspunsului lateralizat și nu modicări ale lateralizării propriu-zise (Siegel B.V. et al., 1993; Gur R.E. et al., 1994). Acest lucru ar putea fi apreciat în contextul mai general al răspunsurilor neuropsihologice nefocalizate în schizofrenie.

Alterarea funcției lobului frontal: măsurătorile fluxului sanguin cerebral regional făcute încă în anii '70 au evidențiat hipofrontalitatea, găsind cele mai mici valori la pacienții cei mai indiferenți, inactivi, autiști — care erau cei mai „hipofrontali" (Ingvar D.H. and Franzen G., 1974). Mai multe studii recente făcute la pacienții în perioada de repaus cognitiv, prin tomografii de emisie, nu au evidențiat hipofrontalitatea (Ebmeier K.P. et al., 1993, 1995; Gur R.E. et al., 1995) sau chiar au găsit „hiperfrontalitate" la cei cu simptome acute (Ebmeier K.P. et al., 1993; Cleghorn J.M., Szechtman H. et al., 1989). S-au pus semne de întrebare asupra hipofuncției prefrontale ca artefact al cronicității, tratamentului medicamentos sau unor epifenomene. Chiar cercetările care au identificat hipofrontalitatea în repaus (inconsistente pentru schizo-

frenie) au găsit-o mult mai puțin decât în testările în cursul unor sarcini cognitive (Berman K.F. et al., 1986, Weinberger D.R., 1986, 1988). Modificările subtile ale mediului intern al subiecților pot afecta datele rCBF (fluxul sanguin cerebral regional). Diferențe individuale ale factorilor psihologici și cognitivi, care nu sunt controlabile în cursul stărilor de repaus, pot interfera cu semnalele psihologice legate de fiziopatologie.

Direcții de cercetare — noi mecanisme invocate:

1) disfuncții de sistem — sindromul de disconectare — ar putea explica problemele funcționale prin reflectare la distanță a unor disfuncții, patologii, prin componente multiple ale sistemului nervos. Schizofrenia implică o disoluție a interacțiunilor neuronale și multe din trăsăturile schizofreniei pot fi interpretate ca interacțiuni anormale între arii cerebrale (Frith K.J., 1995; Friston K.J., Schroder, 1996): cele mai frecvent incriminate fiind legăturile prefrontal — temporal — limbic (Friston K.J., 1996). Studiul pe monozigoți neconcordanți pentru schizofrenie arată conexiuni funcționale anormale între ariile prefrontal și sistemul limbic (Weinberger D.R., 1992), la gemenii afectați volumul hipocampului fiind puternic predictiv pentru gradul de activare dorsolaterală prefrontală în cursul sarcinilor cognitive. Cu cât hipocampul este mai mic, cu atât activitatea prefrontală este mai scăzută, sugerând disfuncția conexiunilor limbico-neocorticală în schizofrenie.
2) s-au căutat în diferite cercetări corelații între simptomele clinice și anomaliile neurofiziologice identificate: halucinațiile auditive și ariile corticale

implicate în limbaj (aria Broca și cortexul temporal superior stâng) (McGorry P.D., 1996).
Pattern-uri specifice ale fluxului sanguin cerebral au fost asociate cu sindroame distincte din schizofrenie (Liddle P.F., 1992). Sărăcia psihomotorie a fost asociată cu scăderea activității în cortexul prefrontal dorsolateral; dezorganizarea, cu creșterea activității în girul cingulat anterior drept; distorsiunea realității este asociată cu creșterea activității în lobul temporal medial. Kaplan (1993) găsește asocierea sărăcirii psihomotorii cu ariile parietal superior și prefrontal, halucinațiile și delirul cu anomaliile în cortexul temporal stâng și dezorganizarea cu modificări în lobul parietal inferior stâng.

3) Mecanismul fiziopatologic: hipofuncția cortexului prefrontal nu este specifică schizofreniei. Dolan (1993) asocia sărăcia discursului cu hipofuncția în aria prefrontală dorsolaterală stângă, în schizofrenie și depresie, interpretând că fiziopatologia ar fi specifică simptomului, și nu bolii. Dar condițiile cognitive prin care se relevă hipofrontalitatea în schizofrenie nu provoacă anomalii fiziologice în depresie și disfuncția frontală rezolvată adesea medicamentos în depresie se rezolvă arareori în schizofrenie, sugerând mecanisme fiziopatologice diferite. Anomaliile funcționale pot fi corelate și cu patologia structurală din alte arii — de exemplu sistemul limbic, fapt congruent cu mecanismul neurodezvoltării în schizofrenie.
4) Imagistică cerebrală funcțională actuală: fMRI (MRI funcțională) și PET ar putea facilita cartogra-

fierea pattern-urilor individuale de răspuns la activare, ducând eventual la obținerea unor răspunsuri la întrebări ca: „produc pacienții schizofreni semnale corticale regionale aberante ca răspuns la sarcinile cognitive, sunt aceste semnale slabe, dar adecvate sau sunt într-adevăr inadecvat focalizate?", „sunt datele și grupurile reprezentative?", „care este variabilitatea individuală și care este semnificația clinică?", „cât de mult se leagă anomaliile funcționale de comportamentul pacienților în cursul culegerii datelor?", „cât de variabile în timp sunt aceste anomalii și cât de legate de starea clinică?" (Velakoulis, 2006).

Pentru moment se remarcă o mare variabilitate a anomaliilor funcționale în schizofrenie, principala motivație a acestei stări de fapt fiind dificultatea controlului comportamentului subiecților în cursul procedurilor și complexitatea interpretării anomaliilor funcționale. Totuși, anomaliile fiziologice reprezintă o trăsătură comună, dacă nu chiar ubicuitară a bolii, independentă de medicație, implicând arii hipofuncționale (prefrontal) și hiperactive (temporal, limbic). Modificările frontale se asociază mai ales cu simptome cognitive și deficitare, iar simptomele mai „productive" se leagă de teritoriul temporo-limbic (de exemplu halucinațiile).

Considerații metodologice și limitări potențiale:

1) Anxietatea influențează complex fluxul sanguin cerebral și metabolismul cerebral, fapt care conduce la necesitatea unor proceduri complementare comportamentale și psihofiziologice.
2) Motivația este un factor foarte important în studiile cognitive în schizofrenie. Performanța săracă

poate fi îmbunătățită prin instrucțiuni și recompense (la studierea cu testul de sortare a imaginilor Wisconsin). Se poate calcula un indice de „efort mental" prin diferența dintre abilitățile cognitive bazale (de exemplu QI) și performanța curentă, care poate fi un parametru de motivație, luat în calcul în studii făcute prin tomografie computerizată cu emisie de pozitroni pentru evaluarea fluxului sanguin cerebral.

3) Selecția sarcinii cognitive și alegerea stimulilor ridică mai multe probleme psihologice și cognitive.
4) Legarea modificărilor fluxului sanguin cerebral regional cu perfomanța și variabilele stării clinice este conectată cu problema corelării datelor comportamentale cu cele fiziologice, care sunt ele însele interconectate. Abordări statistice moderne cum ar fi harta probabilității statistice, sunt folosite pentru investigarea factorilor de evaluare.

O altă abordare a schizofreniei, facilitată de noile metode de investigare imgistică, este aceea a deficitului de procesare a informației. Pacienții schizofreni prezintă deficiențe în procesarea informației (susținute de substratul neurobiologic al deficitelor prosexice) care devin evidente în sarcinile multiple, de „înaltă" procesare, distractibilitate și alte condiții experimentale (și poate „real life") care pun accent pe resursele prosexice, solicitând procesare rapidă și eficientă a informației. Aceste deficite au fost observate în cadrul tulburărilor din spectrul schizofreniei: schizotipalii, copiii cu risc înalt și membrii neafectați ai familiilor cu schizofreni. Noile metode tehnice (MRI funcțională, magnetoencefalografia) pot realiza corelarea abordării

psihopatologice cu deficitele procesării informației în schizofrenie.

Direcții viitoare: imagistica structurală a identificat subtipuri de pacienți cu volume cerebrale scăzute și cu volume regionale scăzute în structuri cerebrale cheie pentru procesarea normală a comportamentului complex. Cele mai constante rezultate au implicat regiunile frontotemporal și talamo-cortico-striat, anomaliile fiind în general prezente devreme în cursul bolii și corelate cu trăsăturile bolii. Două domenii reprezintă ținta imagisticii cerebrale: metabolismul energetic și studiul neuroreceptorilor, preconizându-se creșterea posibilităților de rezoluție și găsirea a noi liganzi pentru sistemul de neuroreceptori. Studiile metabolice pot aduce contribuții unice în înțelegerea bazei neurobiologice a schizofreniei și în ameliorarea tratamentului.

O provocare pentru cercetările viitoare este integrarea datelor de neuroimagistică cu cele anatomice, funcționale și cu variabilele clinice și neurocomportamentale, dar și cu funcționarea neuroreceptorilor, metaboliților și activității metabolice.

Capitolul 8

Studiu clinic

Aspectele prodromale și chiar premorbide, luate în considerație ca posibile etape diagnostice, au revenit în actualitate odată cu noi descoperiri în domeniile neurobiologice și neurocognitive, care plasează procesul patologic din schizofrenie cu mult înaintea debutului aparent clinic. În jurul momentului în care clinicianul se întâlnește pentru prima dată cu pacientul care va primi, într-un timp mai apropiat sau mai îndepărtat, diagnosticul de schizofrenie, se pot fi identifica numeroase date clinice, date care au fost evaluate, analizate și corelate; această abordare a permis identificarea unor diferențe în diagnosticul acestei boli în momente diferite de evoluție.

Există un volum enorm de studii consacrate aspectelor epidemiologice, etiopatogenice, clinice și terapeutice ale schizofreniei, această boală fiind caracterizată prin nespecificitatea, polimorfismul și durata de cele mai multe ori îndelungată a debutului, printr-o expresivitate clinică în mod special heterogenă, prin modalități evolutive variabile, prin răspunsuri terapeutice particulare, dar în masa aceasta uriașă de informații, clinicianul este

adesea pus în fața a numeroase, inevitabile contradicții, astfel încât necesitatea unor abordări generale, unitare și, de ce nu, clarificatoare, se impune.

Lucrarea de față își propune abordarea unor aspecte legate de debutul schizofreniei:

1) clinica și diagnosticul primului episod psihotic;
2) evaluarea corelațiilor diagnosticului cu etapele precoce, prodromale și chiar premorbide, privite retrospectiv, cu speranța de a spori, cât de puțin, posibilitățiile de acurateţe a diagnosticului la debut;
3) explicarea și încercarea de conceptualizare a corelațiilor și a diferențelor de diagnostic observate față de etapele ulterioare ale bolii;
4) stabilirea unor conexiuni între clinica fazelor timpurii și evoluția ulterioară, implicit prognosticul tulburării.

În acest sens am evaluat sindroamele psihopatologice din schizofrenie decrise ca dimensiuni (pozitivă, negativă, dezorganizată, cognitivă, de inhibiție, de excitație, depresivă), atât în sens transversal, cât și longitudinal. Din perspectivă evolutivă, am analizat aspectele simptomatice pe etape:

a) Elementele premorbide și prodromale evaluate retrospectiv: la mulți pacienți se poate constata prezența simptomelor mai ales nespecifice depresive, dar și negative sau cognitive, încă dinaintea debutului propriu-zis al bolii (marcat de prima internare la psihiatrie, chiar dacă, și în acest moment diagnosticul poate fi mai vag, în orice caz altul decât cel de schizofrenie). În această privință, apare una dintre marile probleme, incomplet soluționate, și anume aceea a precizării perioadei

de debut, știut fiind că acesta este de multe ori insidios, putând trece și câțiva ani până la diagnosticarea afecțiunii. În ceea ce privește personalitatea premorbidă a pacientului cu schizofrenie, opiniile sunt contradictorii. Din punctul de vedere al evaluărilor accesibile în context clinic, perioada de debut este greu de stabilit și de delimitat temporal. Pe de altă parte, datele care se solicită de la pacient și familie sunt retrospective și se pot introduce distorsiuni ale reactualizării și amintirii, în sensul că pot fi exagerate anumite comportamente anterioare bolii și incorect legate de starea de boală ulterioară sau, în sens invers, pot fi scotomizate și negate defensiv anumite anomalii comportamentale, considerându-se că totul a fost absolut normal înainte de starea patologică actuală.

b) Simptomatologia clinică la debutul schizofreniei, corespunzător primului episod de boală (psihotic sau într-un fel sau altul atipic, sugerând sau ridicând suspiciunea posibilității evoluției către psihoza discordantă) exprimată atât simptomatic, cât și grupată dimensional și evaluată cantitativ prin aplicarea scalelor clinice pentru manifestări psihotice (PANSS, SANS, SAPS).

c) Simptomatologia clinică la un episod ulterior de boală, corespunzător momentului stabilirii diagnosticului de schizofrenie de certitudine, prin îndeplinirea criteriilor diagnostice DSM–4-TR și ICD–10, simptomatologie de asemenea exprimată atât simptomatic, cât și grupată dimensional și evaluată cantitativ prin aplicarea scalelor clinice pentru manifestări psihotice (PANSS, SANS, SAPS), scopul fiind acela de a urmări prezența și stabilitatea în timp a manifestărilor psihopatologice grupate dimensional.

Un alt obiectiv a fost acela de a studia din perspectivă transversală și longitudinală relația dintre dimensiunile psihopatologice, constatând în unele cazuri asocierea, iar în altele independența unor dimensiuni, fapt care a permis interpretări clinice, dar și ipoteze și corelații etiopatogenice ale fenomenologiei psihotice (de exemplu, cu privire la abordarea binomului simptomatologic pozitiv-negativ, cel mai adesea identificat cu ambele dimensiuni prezente, ca fiind format din două laturi care se pot manifesta separat, cu mecanisme independente).

O atenție deosebită am acordat-o cercetării acelor aspecte care au elemente diagnostice comune, nespecifice, făcând ca uneori diferențierea lor să fie dificilă sau chiar imposibilă, încercând să stabilim relații între grupe de simptome, dar și elemente particulare de diferențiere mai ales în cazul dimensiunilor simptomatice negativă, depresivă, cognitivă, dezorganizată și de inhibiție psihomotorie.

Am urmărit, de asemenea, impactul simptomatologiei negative asupra adaptării și funcționării socio-profesionale, precum și identificarea factorilor care, prin corelație cu simptomatologia, au contribuit la prognosticul bolii, confirmând ceea ce este în general cunoscut și acceptat, și anume proporționalitatea dezinserției sociale și profesionale a pacienților schizofreni cu simptomatologia negativă. Impactul suportului social și al terapiei medicamentoase asupra simptomatologiei a fost evaluat în sens direct, dar și ca relație inversă, mai precis implicând aprecierea influenței simptomatologiei cu precădere negative, dezorganizate și cognitive în menținerea tratamentului de întreținere, deci asupra complianței

pacienților, precum și în menținerea unei vieți sociale active.

O parte din cazurile incluse în studiu se poate spune că a fost fals-negativă la debut (probabil pe lângă altele fals-negative care nici nu au fost reținute pentru studiu, deși este posibil să fi fost internate și să fi dezvoltat schizofrenia în timpul urmăririi), în sensul că diagnosticul pus inițial nu a fost cel de schizofrenie, de aici rezultând însă și principala ipoteză a lucrării, și anume aceea că există o diferență între diagnosticul de la primul episod de boală și diagnosticul ulterior (desigur, pentru urmărirea și susținerea acestei ipoteze ar fi fost interesant, dar în egală măsură și util, de cercetat și evoluția pacienților la care nu s-a confirmat diagnosticul de schizofrenie în perioada studiului, deci cazurile considerate fals-pozitive, lucru pe care ni-l propunem pentru studii viitoare).

S-au folosit alte diagnostice — numite și diagnostice de etapă, care pot fi considerate oarecum de acoperire, deoarece diagnosticul de schizofrenie, prin impactul său negativ marcat, poate influența defavorabil încercările pacientului de a menține contactul cu mediul său socio-profesional, influențând atât percepția celorlalți, cât și a pacientului însuși, stigmatizându-l.

Totuși, dincolo de aceste aspecte în principal relaționale și sociale, există elemente medicale propriu-zise, legate de boala în sine, de clinica și de dezvoltarea ei etiopatogenică, care conduc la dificultăți de diagnosticare adecvată a schizofreniei la debut, iar lucrarea de față se axează pe identificarea și discutarea acestor aspecte, care pot întârzia depistarea precoce și, implicit, tratamentul adecvat în etapele timpurii ale bolii.

În acest scop, simptomatologia clinică, antecedentele, trăsăturile de personalitate și alte elemente premorbide care au putut fi identificate, comorbiditatea, aspectele evolutive și terapeutice au fost evaluate cu minuțiozitate, inclusiv prin scale clinice, pentru două perioade evolutive distincte de boală, constituidu-se o amplă bază de date (cu 461 de itemi) care a fost prelucrată statistic, identificându-se factori și dimensiuni sindromologice cu penetranță și stabilitate diferite, susținându-se în felul acesta constatarea clinică subiectivă a deosebirilor de diagnostic din etapele evolutive ulterioare față de momentul sau, mai adecvat spus, perioada debutului schizofreniei.

Atunci când psihiatrul evaluează starea psihică a unui pacient, există mai mulți factori care intervin: în primul rând, desigur, conținutul relatărilor și, în general, al tabloului clinic înfățișat de pacient, dar și metoda și modalitatea interviului, precum și viziunea clinică proprie a medicului. Fiecare dintre acești factori poate varia independent unul de celălalt, iar din ansamblul combinațiilor poate rezulta o mare variabilitate a aprecierilor semnelor clinice și, implicit, a stabilirii diagnosticului de schizofrenie, cu atât mai mult cu cât se adaugă aspectele obiective legate de polimorfismul și nespecificitatea simptomatologiei, mai ales în fazele precoce ale psihozei.

Nu există semne sau simptome patognomonice pentru schizofrenie, fiecare semn sau simptom al schizofreniei poate fi observat și în alte tulburări psihiatrice sau neurologice, fapt care se opune într-un fel opiniei clinice că diagnosticul acestei boli e dat de semne și simptome; astfel că diagnosticul schizofreniei nu poate fi pus

doar pe examinarea stării psihice. O consecință a acestei situații o reprezintă nivelul scăzut de concordanță a diagnosticelor, în ciuda sistemelor descriptive moderne de evaluare, care se bazează pe liste de simptome corelate cu frecvența lor de apariție și care impun și alte criterii, cum sunt cele de durată, de excludere etc. Cu această lipsă de omogenitate, dar și de acuratețe a diagnosticului, se confruntă practica psihiatrică și orice studiu clinico-statistic al schizofreniei.

Din aceste considerente, lucrarea de față își propune, pe de o parte, discutarea aspectelor științifice obiective, clinice și etiopatogenice, care determină această variabilitate și implicit imprecizie diagnostică, cu posibile urmări nefaste în plan terapeutic și prognostic — dar, pe de altă parte, și asumarea acestei realități care este faza precoce, insidioasă și nespecifică a instalării schizofreniei, care, după mulți autori contemporani, începe dinainte de nașterea individului, și care, atât timp cât diagnosticul psihozei va rămâne unul clinic, va fi, inevitabil supus subiectivității, dacă nu chiar și erorii umane.

Când simptomatologia este incertă, se folosesc de obicei diagnostice (care pot fi considerate diagnostice de etapă) cu o sferă mai largă, de exemplu episod sau reacție psihotică halucinatorie, delirantă, afectivă sau interpretativă, un astfel de diagnostic sugerează schizofrenia, dar poate fi și reactiv și, implicit, posibil trecător, sau organic. Aici ar intra și depresia atipică, în care schizofrenia este vag sugerată, dar necertificată, ea putând fi infirmată ulterior. Un astfel de diagnostic se pune de obicei la prima internare, mai ales când debutul este în adolescență sau când există performanțe intelectuale școlare

sau profesionale. Este un diagnostic oarecum de acoperire, care evită stigma, deoarece diagnosticul de schizofrenie, prin impactul său negativ marcat, poate influența defavorabil încercările pacientului de a menține contactul cu mediul său socio-profesional.

Pentru evaluare cantitativă s-au utilizat scale clinice. Măsurarea simptomatologiei pozitive și negative s-a făcut prin aplicarea scalelor consacrate: Schedule for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen N.C. et al., 1982), Schedule for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen N.C., 1982) și Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (Kay S.R. et al., 2004).

Scala de apreciere a simptomelor pozitive (SAPS) (Andreasen N.C., 1984) evaluează manifestările productive organizându-le în patru grupe: A. Halucinațiile, B. Ideile delirante, C. Comportamentul bizar, D. Tulburările gândirii formale nedeficitare.

Scala de evaluare a simptomelor pozitive și negative (PANSS) (Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987) cuprinde 3 subscale: scala pozitivă, scala negativă, scala de psihopatologie generală.

Datele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul tehnicilor cuprinse în pachetul de programe SPSS (Statistical Pakege for Social Sciences). Tehnicile folosite au fost: ancheta descriptivă, analiza componentelor principale (varianta exploratorie), regresia logistică multiplă, testul medianei, corelațiile bivariate, corelația Pearson, corelația Spearman, testul Chi-pătrat și testele non-parametrice de comparație Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon, testul de semnificație (testul semnelor), McNemar.

Prezentarea datelor analitice bio-psiho-sociale cuprinde descrierea lotului studiat în conformitate cu criteriile de includere, sub aspectul caracteristicilor socio-demografice și clinico-evolutive, aplicarea metodelor statistice de interpretare a datelor obținute, corelațiile clinico-evolutive și prognostice, descrierea și evaluarea lotului sub aspectul diagnosticului diferențial și a diagnosticelor de etapă.

Neomogenitatea distribuției schizofreniei poate fi apreciată sub aspect geografic, socioeconomic și de densitate populațională. Psihoza discordantă este o boală cu răspândire constantă pe glob, dar există și câteva zone cu o prevalență neobișnuită, fapt care ar putea susține, de exemplu, o ipoteză etiologică infecțioasă virală. Prevalența mai mare a schizofreniei corelată cu aglomerările urbane de peste un milion de oameni din marile orașe sugerează rolul stresorilor de ordin social-urban, dacă însă este asociat și riscul genetic (Addington J., 2003).

O altă explicație care s-a dat existenței unei concentrări mai mari a schizofreniei în orașele industrializate moderne și în general în zonele urbane comparativ cu cele rurale a fost și ipoteza migrării schizofrenilor înspre marile orașe din cauza bolii sau a simptomelor prodromale, sugerând fie că factori socio-economici cu răsunet medical pot fi implicați în producerea sau precipitarea schizofreniei, fie că pacienții discordanți au tendința de a migra spre pături sociale cu nivel economic scăzut după declanșarea bolii sau nu mai reușesc să iasă din astfel de grupări (Harrison G., 2003).

Unele studii au arătat chiar o distribuție neomogenă a schizofreniei în cadrul mediului urban: rata primei in-

ternări pentru psihoză discordantă ar fi mai mare pentru locuitorii zonelor urbane caracterizate prin condiții sociale și economice precare față de zonele socio-economice prospere. Variabila domiciliului rural-urban rămâne interesantă de urmărit, deși este dificil de interpretat. Ideea că arealurile urbane pot reprezenta nișe ecologice defavorabile care sporesc acumularea factorilor nocivi ce precipită apariția schizofreniei pare a-și găsi o reflectare în studiul de față (66,1% este proporția de femei din mediul urban, iar 52,4% este cea corespunzătoare pentru bărbați din lotul de schizofreni urmăriți), dar anumite elemente îndeamnă la prudență și în primul rând faptul că diferențele de adresabilitate pentru cele două zone sunt clar inegale în favoarea celei urbanei.

Susținătorii cauzalității sociale a schizofreniei spun că, de exemplu, culturile pot fi mai mult sau mai puțin schizofrenogene în funcție de cum e percepută boala psihică în cultură, de natura rolului pacientului, de sistemul de suport social și familial disponibil și de complexitatea comunicării sociale. Prognosticul ar fi totuși mai benign în zonele mai slab dezvoltate, unde pacienții se pot reintegra în comunitate și familie mai complet decât în societățile occidentale înalt civilizate.

Pentru studiul de față, datele socio-economice sunt oferite indirect de itemi cum ar fi ocupația prezentă sau nivelul de venituri actual. Proporția importantă de șomeri s-ar putea corela cu elemente premorbide, prodromale sau cu apariția manifestărilor psihopatologice propriu-zise ale bolii (Johnstone E.C., 2000). De asemenea, apartenența schizofrenilor la straturi socio-economice defavorizate se poate interpreta și ca o consecință a faptului că bolnavii au tendința de a nu-și finaliza studiile

și de a nu-și mai găsi un loc de muncă după declanșarea afecțiunii.

Starea maritală pare să confirme datele din literatură în acest domeniu, în sensul că numeroase abordări epidemiologice menționează ca o trăsătură cumva definitorie pentru schizofrenie dificultatea stabilirii și menținerii unor legături de tip marital, această proporție putând merge până la 70–75%. Ceea ce am observat în studiul prezent a fost o proporție foarte mare (76,2%) de bărbați necăsătoriți (niciodată căsătoriți) față de 44,9% femei, dar, pe de altă parte, proporția femeilor singure crește la 72% dacă se adaugă și femeile divorțate, în timp ce cea a bărbaților rămâne neschimbată, fapt concordant cu observația practicii clinice și anume că, după ce se îmbolnăvesc, femeile rămân mai mult singure decât bărbații, femeile fiind adesea abandonate de partenerii de cuplu dacă sunt bolnave.

Datele găsite de noi întăresc ideea că persoanele cu schizofrenie realizează și mențin cu dificultate o relație de cuplu, iar calitatea legăturilor este mai curând precară. Sexul masculin pare mai afectat, fapt care s-ar putea corela cu debutul mai precoce și cu formele clinice mai severe de boală, care reduc șansa lor de a realiza o relație satisfăcătoare de cuplu. Pe de altă parte, aceasta pare să conducă la instalarea și menținerea unui cerc vicios, în sensul că pacienții trăind singuri au avut o evoluție mai proastă, iar cu o evoluție proastă, nu au putut realiza o legătură satisfăcătoare. În aceeași idee poate fi luată în discuție și existența altor relații și legături interpersonale la pacienții schizofreni, despre care se știe că de obicei prezintă legături marginale, minimale cu anturajul sau cu microgrupul social (Jones P.B., 2005).

Importanța factorilor genetici în determinismul schizofreniei este în prezent unanim acceptată, evidențele în favoarea unei transmiteri ereditare, cel puțin a predispoziției sau riscului pentru schizofrenie, devenind din ce în ce mai consistente și larg acceptate (Cornblatt B.A., 1994). În studiul de față am investigat antecedentele heredo-colaterale patologice, iar datele obținute au fost în favoarea unei încărcături genetice care se referă nu doar la tulburările din spectrul schizofreniei, ci și la tulburări afective, alcoolism, tulburări de personalitate etc. Este important de remarcat existența tulburărilor din spectrul afectiv printre rudele pacienților cu schizofrenie, având în vedere că este încă neclar dacă schizofrenia și tulburările afective au o origine comună genetică — fapt care ar fi un argument în favoarea psihozei unice — sau sunt entități distincte genetic (Crow T.J., 2000). Încărcătura genetică identificată în studiul de față este mare comparativ cu alte investigații — ridicându-se la aproape jumătate din cazuri — și se datorează probabil abordării globale a tulburărilor psihice din spectrul schizofren, dar și tulburărilor afective, la rude de gradul 1 și 2 (găsindu-se un număr de 45,3%), concluzia cea mai îndemână fiind aceea că factorii genetici, dar și ambientali participă la declanșarea debutului schizofreniei, care însă nu reprezintă o entitate clinică singulară, ci una complexă care subsumează diferite subentități care pot avea baze etiologice distincte ce ar putea fi conceptualizate prin mai multe modele separate de vulnerabilitate.

Mediul familial a fost, de asemenea, luat în considerație atât ca sursă potențială de stres cronic, cât și ca model dinamic de funcționare, încercându-se în acest sens identificarea unor pattern-uri de legături familiale în familia

de origine, care ar putea contribui la dezvoltarea schizofreniei. Opiniile actuale reflectă un punct de vedere complex asupra tranzacțiilor dintre părinți și copii ce se influențează reciproc și secvențial încă de la naștere, recunoscut fiind faptul că, de când vin pe lume copiii, au o individualitate fundamentată biologic, care are un puternic impact asupra tipului de comportament parental indus de către copil, precum și în determinarea impactului variațiilor de comportament parental asupra copilului în diverse stadii de dezvoltare. În acest context, un rol aparte a fost atribuit devianței de comunicare și climatului afectiv negativ în familie — denumit expresie emoțională crescută. Studiul sistematic al acestor variabile a arătat că incidența schizofreniei și a altor tulburări din spectrul schizofren este mai mare în familiile cu devianță marcată de comunicare, nivel înalt de tensiune și emoționalitate crescută (familie anxioasă, rejectantă, hiperprotectoare). Ceea ce rămâne controversat este interpretarea datelor și implicarea lor relativ la direcționarea efectelor.

În ceea ce privește sezonalitatea la naștere, în studiul prezent s-au observat aspecte concordante cu observațiile din literatură și anume 61,8% dintre bărbați și 57% dintre femei s-au născut în intervalul rece noiembrie–aprilie.

Nașterea în anotimpul rece se descrie ca fiind corelată cu riscul de a dezvolta schizofrenia, în sensul creșterii acestui risc pentru indivizii născuți în perioada de sfârșit al iernii și începutul primăverii. Pare a fi cert faptul că distribuția datei de naștere a celor cu schizofrenie diferă de cea a populației generale, în sensul că schizofrenii au tendința să se regăsească mai curând printre cei născuți iarna și primăvara și mai puțin printre cei născuți vara și

toamna. Sezonalitatea la naștere ca variabilă a fost luată în discuție în legătură cu o serie de prezumții privind etiologia. S-a presupus existența unui factor de sezonalitate variabil care acționează fie în cursul vieții intrauterine, fie în primele luni după naștere, care ar produce alterări ale sistemului nervos central și ar crește riscul pentru schizofrenie în rândul celor cu vulnerabilitate crescută. Un astfel de factor ar putea fi reprezentat de infecția cu un virus lent survenită în decursul perioadei intrauterine sau precoce postpartum, o dietă săracă în proteine, complicații în timpul sarcinii și/sau nașterii, factori toxici de mediu sau o combinație și o interacțiune a acestor factori cu elementele de risc genetic, ideea fiind că persoanele cu predispoziție genetică ar avea terenul biologic predispus pentru a suferi agresiunea sezonieră specifică. Deși ipoteza infecției virale sau de altă natură pare cea mai plauzibilă, există studii care o contrazic, cu atât mai mult cu cât o astfel de agresiune n-ar fi necesar să acționeze neapărat prenatal asupra sistemului nervos central al copilului care este imatur la naștere, iar dezvoltarea encefalului trecând prin mai multe perioade critice până la maturitate. Pe de altă parte, a fost emisă și ipoteza că indivizii cu o anumită predispoziție genetică pentru schizofrenie ar prezenta un avantaj biologic constând într-o rezistență crescută la alergii sau infecții care cauzează o mortalitate infantilă ridicată tocmai în lunile de iarnă, iar în felul acesta ar putea exista o selecție naturală a copiilor având o astfel de predispoziție pentru schizofrenie și care sunt născuți în cursul iernii

Debutul schizofreniei survine de obicei la sfârșitul adolescenței sau la începutul tinereții, această maladie fiind de regulă o patologie a adultului tânăr, deși un

număr de cazuri se descriu de-a lungul întregii vieți, cu apariție în frecvență descrescândă. Cercetările nosografice ne determină să considerăm schizofrenia ca pe o patologie cu limite dificil de cuprins, acoperind o mare heterogenitate clinică, chiar etiologică. Nu este rar a considera această boală nu ca pe o maladie provenind dintr-o etiopatogenie unică, ci ca pe un sindrom mascând o mare varietate etiologică. Nimic concret nu permite la ora actuală departajarea definitivă a acestor ipoteze, nu atât de exclusive pe cât ar părea la prima vedere, astfel încât rămâne posibilă referirea la schizofrenie, dar și la schizofrenii.

Preocuparea pentru posibila diagnosticare a unei schizofrenii este un exercițiu cotidian pentru medicul psihiatru mereu confruntat cu o psihoză acută care se prelungește, cu un episod depresiv atipic, cu o criză de originalitate juvenilă agravată și îndelungată, cu tulburări bizare de comportament sau cu o multitudine de alte tablouri psihopatologice. Pe lângă faptul că în plan semiologic practic schizofrenia este lipsită de specificitate, situația este în plus marcată și de problema controversată în plan teoretic în care studii și argumente, uneori contradictorii, își dispută următoarea dilemă: schizofrenia trebuie privită ca un proces morbid, ca o ruptură, o fractură psihotică survenită la un subiect a cărui dezvoltare anterioară era normală sau mai bine ca o procesualitate morbidă, adică mai corect ca o dezvoltare, ca o fază evolutivă a unei tulburări al cărei debut se situează undeva în urmă, în traiectul existențial al pacientului. Există studii care avansează ipoteza că schizofrenia ar constitui doar modalitatea de exprimare a unei vulnerabilități personale ce poate conduce și la alte patologii psihiatrice regrupate sub un

termen generic de „spectru al schizofreniei". Cele mai multe lucrări bazate pe diverse metodologii par să susțină ipoteza neurodevelopmentală care conceptualizează schizofrenia ca pe o procesualitate morbidă.

Problemele care se ridică sunt legate de definirea momentului sau perioadei debutului bolii. Unii autori îl consideră a fi momentul apariției primelor simptome, fie ele și prodromale, cu condiția ca aceste simptome să fi fost cât mai obiectiv și uniform înregistrate, de exemplu prin necesitatea tratamentului psihiatric antipsihotic sau a spitalizării.

În studiul de față, debutul a fost considerat ca suprapunându-se peste prima internare la psihiatrie, chiar dacă diagnosticul nu a fost cel de schizofrenie, fapt care s-ar putea datora mai multor factori, iar simptomatologia prodromală, prezentă într-o mare proporție de cazuri, a fost apreciată retrospectiv.

Diagnosticul care s-a pus la prima internare la psihiatrie, altul decât cel de schizofrenie, s-ar putea explica prin intervenția mai multor factori:

1. reticența în a stabili un diagnostic sever care ar putea stigmatiza pacientul, îngreunându-i reintegrarea socială și profesională,
2. creșterea adresabilității către psihiatrie pentru simptome mai puțin severe care aparțin mai degrabă perioadei prodromale, decât debutului psihotic propriu-zis,
3. nespecificitatea simptomatologiei în perioada debutului, cu manifestări vagi, afective sau negative,
4. debutul cel mai frecvent insidios, lent, făcând adesea imposibilă stabilirea unei limite temporale bine trasate.

Aceste aspecte, și cu precădere ultimile două, reprezintă principala preocupare în lucrarea de față în sensul stabilirii corelațiilor diagnostice, simptomatologice și dimensionale dintre momentul primului episod, considerat a reprezenta debutul tulburării și evoluția și implicit prognosticul ulterior.

În ceea ce privește vârsta debutului, sunt bine documentate diferențe relevante în sensul că toate lucrările converg spre ideea că debutul este mai precoce pentru sexul masculin decât pentru cel feminin, situație care se regăsește și în studiul de față.

Pentru sexul masculin predominanța debutului este evidentă la grupa de vârstă 15–20 ani, în timp ce la femei proporția cea mai mare de debuturi se plasează la grupa de vârstă următoare și anume la 21–25 de ani și rămâne mai mare decât la bărbați și pentru următoarele grupe de vârstă, excepție făcând doar intervalul 36–40 ani. Se pot lua în considerație explicații diferite referitoare la aceste diferențe legate de sex în debutul schizofreniei. O ipoteză ar fi că bărbații și femeile prezintă aceleași tulburări, dar o serie de factori asociați sexului feminin pot să amelioreze sau să întârzie debutul acestor simptome, în timp ce altă presupunere ar implica ideea că această heterogenitate ar exprima o mai mare incidență la bărbați comparativ cu femeile a unui subtip de boală caracterizată prin debut mai precoce și evoluție mai puțin favorabilă, ca expresie a unor vicii de neurodezvoltare. Ceea ce se constată este că bărbații sub 25 de ani prezintă o incidență a schizofreniei mai mare decât femeile, cu o frecvență mai mare a formelor deficitare și cu asociere a tulburărilor de adaptare premorbidă. O explicație pentru aceste constatări a fost aceea a rolu-

lui protector al hormonilor estrogeni care ar crește pragul vulnerabilității pentru schizofrenie prin diminuarea comportamentului indus de dopamină și reducerea senzitivității receptorilor D2 în creier, estrogenii ca agenți antidopaminergici putând să joace un rol protectiv antipsihotic general la femei.

Un loc special în abordarea aspectelor legate de debutul schizofreniei a fost atribuit elementelor premorbide ale personalității atât din punctul de vedere al trăsăturilor, cât și referitor la tulburările de personalitate ca entități nosografice. Încă de la primele descrieri clinice ale demenței precoce de către Kraepelin și până la studii de dată recentă, ne confruntăm cu observații care subliniază aspectul particular, aerul aparte al viitorilor schizofreni. Astfel, diagnosticul psihiatric nu este doar clinic-semiologic, ci integrează caracteristici anamnestice și bio-socio-demografice (adaptarea premorbidă, vârsta, sexul, statutul marital, statutul socio-educațional etc.), caracteristici care nu pot fi ignorate în demersul diagnosticului clinic al schizofreniei, date de altfel compatibile cu ipoteza neurodezvoltării schizofreniei, așa cum este concepută în abordările actuale și care ia în considerație existența unei faze de latență între constituirea precoce a afectării cerebrale și apariția primelor simptome cel puțin parțial specifice ale maladiei. Încă din copilărie, cel puțin o parte dintre schizofreni au prezentat perturbări ale dezvoltării motorii, ale comportamentului, ale relațiilor interpersonale sau ale randamentului școlar.

Printre antecedentele luate în calcul și în studiul de față s-au identificat în perioada copilăriei mici o mai mare frecvență a antecedentelor de tulburări hipnice, tulburări de alimentație, enurezis, spitalizări pentru

afecțiuni somatice, tulburări de comportament fie de tip agresiv, fie de tip inhibiție, iar pentru perioada pubertară și de preadolescență, preschizofrenii par să dezvolte într-o măsură mai mare comportamente de tip autist (izolare, retragere în sine, simptome fobice și obsesionale, comportamente și idei bizare etc.). Studii realizate pe baza examenului dosarelor școlare ale viitorilor schizofreni constată că aceștia fuseseră apreciați de profesori ca puțin sociabili, pasivi, apatici, cu randament școlar scăzut. Aceste elemente se accentuează odată cu instalarea pubertății prin structurarea unei adevărate personalități schizoide, cu dificultăți de inserție socială și familială, cu retard în dezvoltarea afectivă, cu idei bizare și eșec școlar. Alte studii au arătat fie că viitori schizofreni s-au diferențiat de lotul martor prin frecvența mai mare a comportamentului de tip agresiv cu sau fără trecere la act, manifestat mai ales în cadrul familial, fie au subliniat incapacitatea acestor veritabili preschizofreni de a stabili contacte sociale sau chiar o repliere socială. Fără a le acorda o valoare patognomonică, unii autori consideră că prezența înainte de 15 ani a tulburărilor formale de gândire sau a deficitului emoțional la un copil aparținând unui grup de risc permite anticiparea apariției în timp a unei tulburări din spectrul schizofreniei.

Reconstituirea problematicii premorbide a viitorilor schizofreni nu este un demers facil. În categoria problemelor psihologice identificate și care au fost considerate elemente ale trăsăturilor de personalitate premorbide, cele mai semnificative sunt obediența, anxietatea, apatia, lipsa sentimentului de continuitate a scopurilor, iritabilitatea, timiditatea, slabul control emoțional, izolarea și introversia. Desigur că prudența în interpreta-

rea acestor date se impune deoarece aceste manifestări nu sunt esențial diferite de perturbările decelate la copii care nu vor dezvolta de-a lungul vieții nici o tulburare din spectrul schizofreniei. Chiar dacă aceste date sunt dificil de utilizat în practica clinică, ele pot rămâne semnale de alarmă și elemente care susțin teoretic ipoteza neurodezvoltării patologice în schizofrenie, conform căreia emergența la vârsta adultă a unei simptomatologii discordante ar putea fi de fapt manifestarea unei implicări organice cerebrale precoce eventual perinatale. În acest context conceptual, evidențierea unor discrete elemente premorbide în copilărie ar putea reprezenta traducerea unei disfuncții cerebrale minore. În adolescență, structura psihologică fiind în curs de maturizare, ar fi necesar ca eventualul semn psihopatologic să fie reconstituit în cadrul unei traiectorii maturative și dependent de contextul relațional și afectiv, cu referire la organizarea grupului său familial. Totuși, deși simptomele și trăsăturile de personalitate evidențiate și evaluate în studiu s-au corelat semnificativ cu apariția ulterioară a schizofreniei, nu putem ignora faptul că există un procent semnificativ de adolescenți care nu prezintă astfel de manifestări, dar care vor dezvolta în timp schizofrenia sau o tulburare din spectrul acesteia. Valoarea practică a acestor date pentru clinica psihiatrică rămâne greu de formulat, dar pentru practicianul clinician mereu confruntat cu problematica științifică dar și deontologică a necesității unui diagnostic precoce, din perspectiva căruia am imaginat și inițiat acest studiu, rămâne important dar și interesant de urmărit corelațiile acestor semne premonitorii cu valoarea lor efectivă diagnostică și prognostică.

Datele converg către susținerea elementelor din literatură conform cărora incidența unor trăsături premorbide — tendința de izolare, contactele dificile cu anturajul, nivelul scăzut de adaptare socială, familială, profesională premorbidă compatibilă cu riscul dezvoltării psihozei discordante — este mai ridicată la pacienții mai ales de sex masculin și cu debut al schizofreniei înainte de 25 de ani. Referința la un model teoretic al personalității care să se coreleze cu psihoza a fost valorizat sau din contră considerat o frână în calea cercetării psihopatologice în etape diferite de conceptualizare a schizofreniei, dar oricare ar fi criteriile utilizate pentru a descrie și defini diversitatea personalităților umane, diferitele clasificări propuse au de rezolvat aspecte rămase ambigui: definirea unui tip de personalitate trebuie să traducă în același timp elemente de similitudine dar și de individualitate, iar personalitatea propriu-zisă rămâne la granița și în afara spectrului psihopatologiei, dar în strânsă legătură și continuitate cu acesta

În ceea ce privește tulburările de personalitate ca entități nosografice, acestea au fost identificate prin evaluări retrospective. Ceea ce este semnificativ de menționat este prezența structurii schizoide a personalității într-o proporție de 12,9% din cazuri, iar personalitatea cu trăsături pasive la 7,9%. Interpretarea acestor date sugerează existența tulburărilor din spectrul schizofreniei, care, de altfel, se regăsesc în proporție semnificativă și la rudele biologice ale persoanelor cu schizofrenie, precum și posibilitatea unei continuități etiologice între trăsăturile de personalitate cu risc crescut și boală, ipoteze care impun cercetări ulterioare cu abordare genetică, neurobiochimică și imagistică. Istoria premorbidă tipică, dar nu

invariabilă, a schizofreniei se caracterizează prin personalități schizoide sau schizotipale, fiind indivizi liniștiți, pasivi, introvertiți, cu puțini prieteni în copilărie. Dar personalitatea nu decurge din patologia psihiatrică după cum nici aceasta nu generează din personalitate, dar mai curând ambele traduc prezența subiacentă a unor structuri profunde comune și pare posibil ca un individ să poată trece de la o funcționare în limite normale la una în modalitate psihopatologică, în cadrul aceleiași organizări profunde a structurii personalității. În practica psihiatrică clinică, importanța acestei referințe nu poate fi subestimată deoarece ea rămâne indispensabilă în etapa diagnostică precoce în care este vorba de a se distinge simptomele unei stări morbide de trăsăturile care exprimă personalitatea individului sau când trebuie evaluate particularități clinice ale stării morbide în funcție de personalitate. Din structura psihică cristalizată se poate exprima starea de adaptare, dar și psihopatologia.

Simptomatologia schizofreniei, atât de vastă, cu atât de multe forme evolutive, care antrenează profund personalitatea pacientului și distorsionează total raportul individului cu lumea reală, este precedată, în perioada sa prodromală și de debut, de o simptomatologie polimorfă, care modifică treptat sensul structurării personalității și implicit al persoanei, într-o formă aberantă, alienantă, prin scăderea funcțiilor de testare a realității. Clasificările tradiționale, ca și cele actuale, găsesc o mare proporție de debuturi cu polimorfism simptomatologic, care înregistrează alunecarea progresivă a individului spre anormal, după unii autori chiar 70% din schizofrenii ar debuta cu o simptomatologie negativă sau deficitară (Keshavan M.S., 2003). Studii retrospective ale

pacienților cu schizofrenie au arătat că modificări ale afectivității, gândirii și comportamentului preced instalarea simptomelor psihotice în 80% din cazuri (Yung A. et al., 1996). În unele studii s-a constatat că perioada scursă între instalarea simptomatologiei prodromale și apariția manifestărilor psihotice a variat între 1 și 5 ani, intervalul mediu dintre apariția unei simptomatologii deficitare și prima admisie la spital fiind de cel puțin doi ani (Hafner H., 1994). În studiul de față, pe baza observațiilor empirice și a datelor din literatură, au fost consemnate 10 tipuri de simptome întâlnite în faza prodromală a schizofreniei: tulburări cognitive, dizabilități, simptome negative, dificultăți de integrare socială, tulburări afective, tulburări nevrotice, manifestări obsesionale, manifestări comportamentale, simptome pozitive slabe și tulburări de somn.

În configurația manifestărilor prodromale s-a observat o predominanță importantă a simptomelor negative (52,5%).

Din păcate, o definire clară a simptomatologiei prodromale este dificil de realizat, deoarece faza premorbidă se continuă, se leagă strâns de primele simptome psihiatrice nespecifice care constituie prodromul și care la rândul lui se insinuează în debutul psihotic propriu-zis. Datorită lipsei de amploare, simptomele prodromale, mai ales acelea negative, chiar dacă afectează funcționarea socială (s-a identificat o asociere pozitivă între adaptarea premorbidă și factorul negativ din prodrom), cel mai adesea nu sunt recunoscute și tratate (McGorry P.D., 1996).

Faza prodromală, în ceea ce privește durata și conținutul simptomatologic, a fost evaluată retrospectiv, pe

cât s-a putut de exact pe baza relatărilor, cu mențiunea că aprecierea duratei fazei prodromale este dificilă și grevată de riscul distorsiunii de amintire. Din datele obținute s-a putut observa că la cea mai mare parte a pacienților (93,5%) s-a constatat existența prodromului, iar dintre aceștia, cei mai mulți au avut o durată de un an sau mai mult pentru faza prodromală (62,6% din lot, adică 76,2% dintre bărbați și 60,2% dintre femei). Durata mare a fazei prodromale sugerează nerecunoașterea acesteia, cu impact negativ asupra evoluției bolii, prin instituirea târzie a tratamentului, doar odată cu declanșarea simptomatologiei psihotice propriu-zise.

Deși timpuriu semnalate și descrise în literatura de specialitate, simptomele nespecifice din prodromul schizofreniei nu au fost aprofundate și legate de etiopatogenia afecțiunii decât în ultimele decenii. Interesul pentru înțelegerea naturii acestora a apărut firesc datorită progreselor realizate în domeniul neuroanatomiei, neurochimiei și psihofarmacologiei. Din cauza lipsei de specificitate a simptomatologiei din faza prodromală și a lipsei de consens privind secvența etapelor ce preced manifestările floride ale psihozei, unii autori susțin că diagnosticul de schizofrenie ajunge să se pună cu întârziere prin folosirea criteriilor de durată și de deteriorare a stării pacientului, cu evidente efecte negative, atât pe termen scurt, dar mai ales sub aspectul prognosticului pe termen lung (McGlashan T.H., 2003).

În ceea ce privește evaluarea retrospectivă a simptomelor prodromale, calitatea informației a fost influențată de mai multe elemente: 1. perioada de timp scursă de la apariția simptomatologiei până când este luat interviul, 2. efortul mental făcut de pacient și de familie de a

găsi un eveniment care să poată explica precipitarea simptomelor și raportarea temporală la data acelui eveniment, 3. pacientul și familia consideră acel eveniment ca fiind cauzal, 4. dorința inconștientă a pacientului de a nu-și aminti această perioadă din viața sa, 5. distorsiunea de amintire și subestimarea unor trăsături și comportamente.

Simptomele prodromale urmărite pot fi grupate în felul următor: 1. simptome nevrotice și tulburări ale dispoziției (anxietate, iritabilitate, dispoziție depresivă, neliniște), 2. tulburări pseudo-somatice (tulburări ale ritmului nictemeral, scădere a apetitului, acuze somatoforme), 3. simptome negative: tulburări ale voinței (apatie, pierderea inițiativei), scăderea trăirilor emoționale (aplatizare afectivă), plictiseală, lipsă de interes, anhedonie, 4. tulburări cognitive (deficite ale atenției, memoriei), 5. manifestări psihotice atenuate (suspiciozitate, percepții neobișnuite, dispoziție delirantă), 6. modificări comportamentale (deteriorarea funcționării în societate, retragere socială, impulsivitate, comportamente bizare, comportament perturbator), 7. fenomene obsesiv-compulsive.

Dintre acestea, cel mai frecvent au fost raportate următoarele: reducerea concentrării atenției, scăderea inițiativei, motivației, anergie, dispoziție depresivă, anxietate, tulburări ale somnului, retragere socială, suspiciozitate, deteriorarea funcționării sociale, iritabilitate. Selectarea simptomelor prodromale evaluate și modalitatea de abordarea prin interviu pentru identificarea acestora s-au efectuat prin raportare la componentele unor scale deja cunoscute pentru manifestările debutului schizofreniei, care totuși nu au fost aplicate propriu-zis: 1. SOS (Symptom Onset in Schizophrenia) (Perkins D.O., Lieberman

J.A., 2000) și 2. SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) (Miller T.J., McGlashan T.H., 1999), faza prodromală fiind prezentată descriptiv.

Simptomele prodromale cu cel mai important impact asupra funcționării sociale a pacienților cu schizofrenie sunt cele negative, găsindu-se o asociere pozitivă între adaptarea premorbidă a adultului și simptomatologia prodromală. Aceste simptome sunt și cel mai dificil de recunoscut trecând din păcate neobservate și mărind astfel durata bolii netratate, cu influență negativă asupra evoluției. O asociere mai slabă se poate observa și între simptomele prodromale generale (dispoziție disforică, acuze pseudo-nevrotice, suspiciozitate, deficite cognitive, anomalii perceptuale, deteriorarea rolului funcțional) și adaptarea premorbidă generală socială, profesională, familială, deci simptomele oarecum nespecifice, instalate insidios, alterează progresiv capacitățile de funcționare ale pacienților (Cornblatt B.A., 2001). Adaptarea premorbidă slabă se asociază cu forme de boală în care predomină simptomele negative, rezultat care sprijină ipoteza prezenței unor modificări structurale cerebrale încă de la vârste fragede, asociate de obicei cu o evoluție spre cronicizare, cu predominanța tabloului clinic negativ. Este însă greu de precizat dacă simptomele negative sunt prodromale sau ar fi mai bine descrise ca trăsături de personalitate, faptul că simptomele negative dinaintea debutului bolii sunt stabile în timp pledând mai curând pentru a doua variantă, iar studiile pe rude ale pacienților schizofreni concluzionând că aceștia, deși nu aveau afecțiuni psihice, aveau totuși importante simptome negative (Tsuang M.T., 2000). Debutul insidios, îndelungat s-a corelat și el cu o preponderență a simptomelor prodromale negative.

Ceea ce s-a constatat a fost că o serie de elemente premorbide (traumele organice precoce, anomaliile neurologice minore, încărcarea psihosomatică, vulnerabilitatea socială, manifestările psihopatologice vechi, tulburarea de personalitate schizoidă și trăsăturile de personalitate negative: obediența, apatia, lipsa sentimentului de continuitate a scopurilor, timiditatea, izolarea și introversia) se corelează semnificativ statistic cu prezența, durata și încărcătura patologică mai ales negativă a perioadei prodromale din schizofrenie.

Din cauza lipsei de specificitate pentru unele simptome prodromale (depresie, anxietate, funcționare deficitară) și a riscului de rezultate fals-pozitive în identificarea pacienților cu risc de a dezvolta schizofrenia, unii cercetători adoptă ca strategie recunoașterea ca prodromale a formelor cu simptome psihotice pozitive atenuate, aflate sub pragul clinic (Yung A.R., 1998). Adoptarea acestei strategii are la bază ideea continuumului psihotic, de la stări mentale normale, trecând progresiv prin stări franc psihotice dar tranzitorii și de scurtă durată, către formele manifeste psihotice din primul episod de schizofrenie. S-a constatat că simptomele de nucleu ale psihozelor au antecedente atenuate în fazele prodromale, în timp ce simptomele care nu sunt de nucleu sunt caracterizate prin fluctuații.

Sprijinindu-ne pe această ipoteză, am încercat să urmărim penetranța dimensiunilor psihopatologice ale maladiei în afara episodului propriu-zis de boală pornind de la realitatea clinică a dificultății, dacă nu chiar imposibilității stabilirii unui diagnostic de acuratețe și certitudine la debutul schizofreniei. Adaptarea premorbidă este influențată de simptomatologia deficitară și negati-

vă încă dinainte de debutul propriu-zis al schizofreniei. Se ridică problema dacă este vorba de un prodrom de schizofrenie sau dacă este mai degrabă vorba despre o tulburare de personalitate premorbidă din spectrul schizofreniei. Cel puțin o parte din factorul prodromal negativ are de fapt aspect de trăsătură negativă care ar putea să nu aibă substrat etiopatogenic comun cu simptomele din cadrul schizofreniei. Dar aceste trăsături precoce manifestate pot fi considerate markeri de risc pentru dezvoltarea ulterioară a bolii. Pe de altă parte, factorul negativ este corelat cu durata prodromului, ceea ce sugerează o progresie a simptomelor negative și vine în contradicție cu caracterul tip trăsătură de personalitate care presupune stabilitate în timp. Cel mai probabil ar fi ca peste trăsăturile de personalitate să se suprapună și simptome cognitive, negative, deficitare și alte manifestări specifice procesului morbid, care progresează și se continuă și după debutul propriu-zis al afecțiunii. Se poate considera că trasarea unei granițe clare este dificilă între personalitatea premorbidă, faza prodromală și debutul efectiv al schizofreniei, dar personalitatea individului predispus la schizofrenie are adesea trăsături de tip negativ, care determină adaptarea premorbidă, peste care se suprapun, odată cu instalarea prodromului, simptomele mai mult sau mai puțin specific psihotice și/sau negative. Simptomele negative, deși prezente în stadiile precoce sau chiar premorbid, prin nespecificitatea lor și confuziile la care se pretează cu sindroamele depresive, nu marchează suficient de clar și specific faza prodromală, ci fac mai adesea obiectul observațiilor retrospective „post-factum". Simptomele pozitive sunt acelea care punctează, uneori tardiv, diag-

nosticul, putând să aibă consecințe asupra evoluției ulterioare, deși nu se poate spune că acest fapt ar fi fost până în prezent dovedit cu certitudine.

O problemă în egală măsură conceptuală și metodologică este aceea de stabilire a momentului debutului în schizofrenie: momentul apariției primelor simptome, a primelor manifestări psihotice sau momentul primei spitalizări. Orice studiu privind aspecte diagnostice ale schizofreniei are de urmărit dimensiunea nosologică — a clasificării tulburărilor, cea fenomenologică — a identificării și descrierii trăsăturilor bolii și cea patogenică — a abordării cauzalității care ar putea separa o tulburare de alta. Analiza datelor sugerează o întârziere a momentului debutului la sexul feminin față de cel masculin, cu diferențe semnificative statistic, fapt care este concordant cu date din literatură (Hafner H. et al., 1994) care sugerează stabilitatea fenomenului și existența influențelor de ordin biologic.

În ceea ce privește analiza tipului de debut, se poate remarca proporția covârșitoare de debuturi lente, insidioase, cu manifestări prodromale vagi, nespecifice, cu coloratură negativă: 62,6% din lot au avut astfel de simptome timp de un an sau mai mult, doar 19,1% au prezentat manifestări prodromale plasate în apropierea internării (cu durată evaluată sub 3 luni) și doar 6,5% dintre pacienți s-a estimat că nu au avut simptome prodromale, deci se poate aprecia că au avut un debut acut, cu fenomenologie psihotică, floridă. În general, tipul de debut insidios se asociază cu un risc mai mare de cronicizare, fiind, de asemenea, un factor care influențează negativ recunoașterea precoce a maladiei și instituirea tratamentului în timp util.

Motivele internării au fost reprezentate mai ales de simptomele psihotice, deși la prima internare o proporție importantă de diagnostice a sugerat simptomatologia nespecifică eventual prodromală, pentru că pacienții și familiile acestora tind să minimalizeze astfel de manifestări și să nu le acorde importanța cuvenită, dar și cei mai mulți dintre medicii psihiatri, deși sunt antrenați să recunoască și să accepte astfel de diagnostice, preferă de cele mai multe ori să subdiagnosticheze schizofrenia la debut — chiar dacă, de cele mai multe ori, în deplină cunoștință de cauză, din motive considerate deontologice și sub presiunea socială, a pacientului și familiei acestuia, care încearcă să găsească explicații comprehensibile și clarificatoare pentru ceea ce i se întâmplă bolnavului. La majoritatea pacienților din lot internarea a fost impusă de alte persoane decât de pacienții înșiși și, chiar dacă au acceptat să se interneze, au făcut-o la sugestia sau chiar insistența familiei și a medicilor și eventual în virtutea avoliției care caracterizează acest tip de pacienți, foarte puțini internându-se din proprie inițiativă și voință.

Analiza clinică a apectelor legate de debutul schizofreniei a fost realizată urmărind două direcții: una este aceea temporală, observând variația simptomelor și a intensității acestora de-a lungul unei perioade de timp, la două momente evolutive diferite și stabilind corelații ale debutului cu vârsta, sexul, evoluția ulterioară etc., iar cea de-a doua este analiza psihopatologică, privind tipul și intensitatea simptomatologiei, în relație cu factorii de vulnerabilitate descriși. Acești factori de vulnerabilitate au fost grupați încă de la culegerea datelor în conformitate cu concepția actuală asupra schizofreniei și a ipotezelor etiopatogenice moderne.

Vulnerabilitatea fizico-biologică a fost considerată ca fiind descrisă de sex, luna nașterii, traumele organice precoce perinatale și cele ulterioare, anomaliile neurologice minore (exprimate de mișcările patologice ale globilor oculari, tulburarea de hiperkinezie/inatenție, tulburările limbajului, inabilitățile motorii, anomaliile EEG și tomografice).

Vulnerabilitatea genetică am exprimat-o prin prezența antecedentelor heredo-colaterale pentru schizofrenie și boală afectivă la rudele de gradul 1 și 2 ale pacienților, precum și prin prezența altor antecedente heredocolaterale și anume acelea pentru adicție, suicid, agresivitate.

Vulnerabilitatea afectivă am descris-o cu ajutorul a două grupe de itemi, corespunzând la două aspecte: prezența familiei cu expresivitate emoțională crescută (familia hiperimplicată, anxioasă sau rejectantă) și prezența traumei afective în vecinătatea debutului schizofreniei (pierdere, deces, separare, viol sau altă traumă afectivă).

Am mai luat în considerație și ceea ce am definit ca fiind vulnerabilitatea psihosomatică, și anume existența în antecedentele personale a unor tulburări potențial psihosomatice de obicei în copilărie: tulburări alimentare, tulburări de somn, enurezis, alte boli diagnosticate ca psihosomatice.

Vulnerabilitatea socială am considerat că poate fi descrisă cu ajutorul mai multor grupe de itemi: statutul marital, pentru care s-au înregistrat inițial toate variantele de răspuns posibile, dar în final s-a constatat a fi operațională împărțirea în două subgrupe, adică „singur" sau „cu partener", prezența familiei, existența unei rețele de suport social, adaptarea premorbidă, școlariza-

rea (pentru care s-a înregistrat numărul de clase, tipul de școală, absolvirea ciclului de învățământ), toleranța grupului, nivelul economic, prezența a mai mult de trei eșecuri în antecedente în domenii existențiale diverse.

Vulnerabilitatea psihologică a fost descrisă prin trăsături de personalitate de tip negativ, considerate a avea legătură cu aspecte regăsite în simptomatologia negativă din schizofrenie (timiditatea, izolarea, introversia, obediența, apatia, lipsa de continuitate a scopurilor) sau de tip pozitiv (iritabilitate, anxietate, slab control emoțional), precum și prin prezența unor tulburări de personalitate ca entități nosografice (cele mai semnificative fiind personalitatea schizoidă și cea pasivă). În același context au fost incluse și unele manifestări psihopatologice care au fost identificate la un număr de pacienți în antecedentele îndepărtate, fără a putea fi legate direct de procesul patologic actual, dar care au fost considerate semnificative: tulburări de comportament, depresie, tentative suicidare.

S-au urmărit corelațiile dintre diferite aspecte ale manifestărilor premorbide, care exprimă vulnerabilitatea pentru boală și clinica debutului și a simptomatologiei schizofreniei. Majoritatea studiilor subliniază importanța și semnificația prognostică pe care o au manifestările premorbide și nivelul de adaptare anterior îmbolnăvirii (Hafner H., 1994). Astfel, ponderea simptomatologiei negative în tabloul clinic al debutului schizofreniei se corelează cu intervalul lung de timp dintre apariția primelor simptome și momentul primei internări la psihiatrie, care, din considerente pragmatice, rămâne ca fiind debutul propriu-zis înregistrat. Formele caracterizate prin durată lungă a simptomatologiei prodromale vor evolua

cu predominanța dimensiunii negative și tendință spre cronicizare.

Problema luată în discuție este aceea a vulnerabilității individuale bio-psiho-sociale în explicarea modelului schizofreniei precum și a markerilor biologici, psihosociali și comportamentali, despre care nu se poate spune cu certitudine că sunt capabili să indice cu exactitate riscul pentru schizofrenie a unui individ anume, prin analiza clară a unor elemente sau modificări.

Modelele care încearcă să explice interacțiunea dintre predispoziția individuală pentru schizofrenie și factorii din mediul înconjurător utilizează, în general, stresul ca pe un concept sub care sunt subsumate elementele patogenice ale mediului, iar în cazul unui individ cu o vulnerabilitate ridicată, experiența stresantă nu este necesar să fie prea intensă pentru declanșarea unui răspuns patologic.

Variați factori cu potențial stresant au fost luați în considerație de-a lungul timpului, dar un accent special a rămas în actualitate, acela al mediului familial ca potențială sursă de stres cronic (influența negativă exercitată de impactul situațiilor existențiale de supraîncărcare prelungită în declanșarea episoadelor de boală), dar și familia ca spațiu de funcționare a unor pattern-uri de legături, de organizare și de relații interpersonale patologice (influența negativă exercitată de un mediu familial agresiv și invadant), care ar precede debutul schizofreniei și ar perpetua condiția la individul afectat.

Ipoteza cauzalității sociale poate fi abordată versus ipoteza alunecării către straturi sociale inferioare a pacienților schizofreni, acumularea de evenimente existențiale pare să preceadă și să se aglomereze în perioada

din vecinătatea declanșării simptomatologiei, dar datele de acest fel, deși controversate, par să nu susțină ideea conform căreia primele semne de declin social ar fi mai mult o consecință a bolii decât un factor precipitant, însă ipoteza nu poate fi înlăturată cu desăvârșire. În studiul nostru, corelația vulnerabilității sociale cu vârsta de debut sub 25 de ani este semnificativă statistic, iar factorul vulnerabilitate socială se corelează invers, cu vârsta debutului, conducând la concluzia că vulnerabilitatea socială crescută se asociază cu debutul precoce al schizofreniei.

Nici un factor unic, biologic sau psihosocial, nu poate explica debutul, variația simptomatologiei și evoluția schizofreniei, procesualitatea morbidă putând fi înțeleasă doar prin postularea unei dinamici nonlineare între biologic și realitatea socială. Rezultatele nu pledează pentru un curs uniform și obligatoriu cronic al bolii, determinat de un factor unic de tip organic sau genetic, ci sunt compatibile cu ipoteza factorilor multipli și variabili de natură biologică și psihosocială care influențează destul de imprevizibil cursul evoluției persoanelor prezentând o vulnerabilitate particulară.

În ceea ce privește efectele bolii asupra comportamentului social și relațional, se poate spune că acestea se fac resimțite mai devreme la sexul masculin și antrenează cu certitudine o disturbare a rolurilor acestuia, fapt care, împreună cu impactul social mai percutant asupra bărbaților și a evoluției mai severe a bolii în sine, este de așteptat să conducă la o evoluție socială mai nefavorabilă comparativ cu femeile.

O problemă legată de debutul schizofreniei, dar în egală măsură de întreaga evoluție a bolii, este aceea a

asocierii depresiei. Prezența semnelor și simptomelor depresive a fost cunoscută și descrisă încă din vremea lui Kraepelin și Bleuler, ca putând fi asociată întregului curs al tulburării, valoarea și semnificația lor prognostică continuând să suscite discuții și controverse. Depresia în cursul schizofreniei cronice pare a fi un semn nefavorabil, asociat riscului crescut de suicid și recădere, în timp ce depresia din timpul fazelor acute poate fi asociată cu prognostic și remisiune favorabile.

În acest studiu un loc aparte este atribuit problematicii diagnosticului precoce al schizofreniei, care însă în fazele inițiale prodromale, dar și ca debut clinic care să necesite spitalizarea, este adesea întâlnită în forme nespecifice, vagi, neconturate, nepsihotice, cel mai frecvent evocând depresia, clinicianul chiar oprindu-se la diagnosticul de depresie din motive deontologice, dar și pentru că, propriu-zis, conținutul patologiei sugerează acest diagnostic.

În studiu am folosit diagnosticele la prima internare, așa cum au fost ele trecute în foile de observație clinică, dar în stabilirea corelațiilor și a concordanțelor de diagnostic am considerat că este util să le organizăm în 3 grupe. S-a observat însă, într-o formă sau alta, prezența și repetiția unor diagnostice care includ depresia.

a) Schizofrenia a fost susținută la acest prim episod de boală de următoarele formulări diagnostice: sindrom discordant, tulburare schizofreniformă, schizofrenie, schizofrenie paranoidă, tulburare psihotică acută, episod psihotic sau psihotic acut, halucinator-delirant, paranoid și interpretativ, corespunzând unui număr de 63,2% din cazuri.

b) Pentru 19% dintre pacienți diagnosticul a fost cel de tulburare afectivă depresivă sau expansivă, tulbura-

re anxioasă sau depresiv-anxioasă, alte tulburări nevrotice, inclusiv tulburarea obsesiv-compulsivă și tulburarea conversivă, tulburări reactive, de suprasolicitare sau tulburări de personalitate, această parte a lotului constituind cazurile considerate fals negative la debut, diagnosticele fiind cele mai îndepărtate de cel de schizofrenie; totuși, chiar și în aceste cazuri, au existat în cea mai mare parte din situații elemente clinice sau psiho-sociale atipice, deși ele nu au fost luate în calcul sau nu au fost suficiente pentru a stabili un alt diagnostic (decât cel pus), schizofrenia fiind intuită, dar considerând că nu este neapărat probabilă, iar un alt diagnostic (și anume cel înregistrat în fișă și în studiul nostru) ar fi totuși posibil, de cele mai multe ori cu conținut depresiv.

c) La aproape 18% dintre pacienți diagnosticul la prima internare a fost de depresie atipică sau sindrom depresiv atipic, s-a preferat un diagnostic de acoperire pentru a evita stigmatizarea pacientului înainte ca schizofrenia să reprezinte o certitudine diagnostică, dar maladia a fost puternic bănuită, iar formularea diagnostică evazivă preferată poate fi justificată de așteptarea îndeplinirii criteriului de durată sau de evitarea impactului socio-profesional asupra pacientului.

Având în vedere supoziția că o parte din aceste diagnostice la primul episod reprezintă formulări menite să evite impactul social și psihologic al unui diagnostic sever și stigmatizant, precum și să respecte necesitatea criteriului DSM de durată pentru stabilirea corectă a diagnosticului de schizofrenie, am considerat ca fiind mult mai utile și fiabile comparațiile și corelațiile sindromologice și simptomatice dimensionale între cele două momente de evaluare a tulburării, față de comparațiile

diagnostice propriu-zise, pentru care, având în vedere datele prezentate, concordanța diagnosticului de schizofrenie pentru primul episod de boală și evoluția ulterioară ar rămâne la doar 63,2% din cazuri.

Pentru cel de-al doilea episod de boală, diagnosticul de schizofrenie a fost stabilit cu certitudine, în conformitate cu criteriile DSM–4-TR și ICD–10, acesta reprezentând și criteriul de includere finală în lotul de studiu, excluzându-se cazurile care au fost observate doar la o singură internare, fie pentru că într-adevăr nu au mai avut episoade pe perioada de observație, fie pentru că s-au tratat în ambulator și nu au fost regăsite printre pacienții internați (menționăm că în felul acesta am selectat cazuri mai severe, cu evoluție mai puțin favorabilă), fie pentru că au fost cazuri fals-pozitive la debut, care au făcut eventual o altă boală psihică (neputând însă să excludem cazurile fals fals-pozitive, care să fi făcut boala mai târziu și care au scăpat observației, fiind excluse din lot, pentru care ne propunem însă studii viitoare).

Se poate observa o structură în care predomină, așa cum era de așteptat, forma paranoidă de schizofrenie (49%), dar și o proporție foarte mare pentru forma nediferențiată (44%), aici fiind incluse cazurile la care ponderea simptomatologiei negative a fost importantă, dar au existat și alte feluri de simptome, fără ca unele din ele să fie predominante. O mențiune specială merită făcută pentru cazurile la care diagnosticul cel mai adecvat a fost cel de schizofrenie reziduală, fie pentru că au fost surprinse la internare în etapa reziduală (având în antecedente unul sau mai multe episoade psihotice acute), fie pentru că evoluția s-a desfășurat în acest fel, cu simpto-

me negative, deficitare, care au continuat un debut insidios, cu tendință la cronicizare.

În ceea ce privește concordanța diagnosticului, urmărit pe forme de schizofrenie, între episodul al doilea și debutul maladiei, se poate constata o proporție importantă de corectitudine a diagnosticului la primul episod pentru forma paranoidă (35,3%), care poate fi explicată prin forma acută psihotică de intrare în maladie, fapt care s-a tradus în diagnostice de tip „episod psihotic" sau „tulburare schizofreniformă" sau „psihoză discordantă", considerate concordante. Nu același lucru s-a întâmplat pentru forma nediferențiată, la care simptomele psihotice au fost mai vagi, cu predominanța simptomatologiei negative, deficitare sau depresive, deci nespecifice, cu atât mai mult la primul episod, când au predominat diagnostice ca depresie, nevroză, depresie atipică, diagnosticul de schizofrenie nefiind bine conturat.

Un alt aspect interesant de urmărit a fost perioada interepisodică, din punctul de vedere al duratei, al simptomatologiei reziduale și al respectării tratamentului recomandat.

Astfel, s-a putut constata un interval interepisodic de un an sau mai mult de atât la 71,1% din pacienții lotului, dar cu proporții foarte diferite între sexe, care, chiar dacă nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, datorită numărului mai mic de pacienți de sex masculin, totuși arată o marcată diferență de evoluție. La bărbați față de femei duratele interepisodice scurte sunt în mod evident mai numeroase: 33,3% din grupul de bărbați au avut un nou episod de boală după mai puțin de 3 luni, față de 11% dintre femei, în timp ce recăderea

după un an sau mai mult s-a petrecut la 47,6% dintre bărbați față de 74,6% dintre femei.

Dintre factorii de vulnerabilitate cu care s-au căutat corelații pentru durata interepisodică, au fost semnificative statistic acelea cu vulnerabilitatea socială, care a fost considerată ca fiind descrisă de mai mulți itemi, și anume statutul marital, prezența familiei, existența unei rețele de suport social, adaptarea premorbidă, școlarizarea (pentru care s-a înregistrat numărul de clase, tipul de școală, absolvirea ciclului de învățământ), toleranța grupului, nivelul economic, prezența a mai mult de trei eșecuri în antecedente în domenii existențiale diverse.

Corelațiile intervalului interepisodic cu toți factorii de vulnerabilitate descriși anterior au fost urmărite, constatându-se valori relativ mari în cazul factorului heredocolateral, al vulnerabilității biologice exprimate prin traume organice precoce, anomalii neurologice minore, al vulnerabilității psihologice exprimate prin prezența trăsăturilor de personalitate schizoidă și pasivă, dar nu au fost semnificative statistic. Singura corelație semnificativă statistic a fost găsită pentru factorul descris de noi ca vulnerabilitate psihosomatică, care s-a corelat invers cu durata dintre episoade, adică încărcarea factorului psihosomatic precoce s-a asociat cu o durată mai mică interepisodică.

Cei mai mulți pacienți au prezentat o simptomatologie interepisodică reziduală mai ales de tip negativ (la 69,8% din lot). Deși aparent acest tip de evoluție indică severitatea schizofreniei și riscul crescut de cronicizare, menționăm că în cazul de față este vorba de pacienți spitalizați, de multe ori cu suport socio-familial slab, cu

complianță scăzută la tratament, deci pacienți selectați, inclusiv prin natura condițiilor studiului, cu un grad sporit de gravitate a maladiei.

În ceea ce privește aspectul particular al respectării tratamentului profilactic, se pot lua în discuție mai multe elemente a căror rezultantă să fie complianța pacientului la terapie, legate de boală în sine (persistența simptomelor, lipsa de critică, de insight, reducerea capacității de testare a realității), de efectele terapeutice și adverse ale medicației, dar și suportul familial și social de care dispun pacienții cercetați. Marea majoritate a pacienților nu au urmat tratamentul profilactic între episoade sau l-au întrerupt precoce (27% dintre femei nu au urmat tratament interepisodic, 45,8% dintre acestea l-au întrerupt precoce, înainte de recomandarea medicală în acest sens, iar 66,6% dintre bărbați nu au urmat deloc tratament după externare sau au renunțat la acesta prea devreme și din proprie inițiativă).

Urmărind să evidențiem ceea ce ne-am propus pentru acest studiu și anume cât de mult se leagă tabloul psihopatologic pe care clinicianul îl întâlnește la primul contact cu pacientul care va primi, într-un timp mai scurt sau mai lung de la acest moment, diagnosticul de schizofrenie, de tabloul clinic care va impune acest diagnostic, dar și de istoria existențială premorbidă a individului precum și de istoria recentă eventual prodromală, am încercat să găsim corelațiile dintre sindroamele psihopatologice identificate la cele două momente în care au fost evaluați pacienții și să evidențiem penetranța dimensiunilor morbide în zona prodromală dar și premorbidă, atunci când acest lucru a fost posibil, prin identificarea de asocieri semnificative statistic, care considerăm că

susțin ipoteza neurodezvoltării pentru psihoza discordantă.

În acest scop am definit și descris toate dimensiunile psihopatologice considerate importante pentru conceptualizarea psihopatologiei schizofreniei și anume: dimensiunea pozitivă sau productivă — caracterizată prin sindromul de distorsiune a realității, adică de prezența halucinațiilor și ideației delirante, dimensiunea negativă — caracterizată prin sărăcirea afectivă, alogie, avoliție, anhedonie, inatenție, dimensiunea depresivă — caracterizată prin sentimente de vinovăție, hipocondrie, scăderea plăcerii, intereselor, relațiilor, risc suicidar, manifestări somatoforme etc., dimensiunea dezorganizare — cuprinzând elemente ca tulburările formale ale gândirii, comportamentul bizar, inversiunea și inadecvarea afectivă, dimensiunea cognitiv-deficitară — exprimată prin tulburările de atenție și memorie, dar și prin aspecte formale ale gândirii și de deteriorare intelectuală, dimensiunea inhibiție — caracterizată mai ales prin aspecte ale sindromului catatonic și dimensiunea excitație — cuprinzând stările de agitație și dezinhibiție.

Dimensiunile psihopatologice acoperă în întregime aspectele clinice ale psihozei discordante și au fost descrise amănunțit atât din punct de vedere calitativ, prin identificarea existenței simptomelor la cele două episoade de boală, precum și măsurate cantitativ cu ajutorul scalelor clinice de evaluare (PANSS, SANPS, SANS), acoperind în felul acesta întreaga plajă de psihopatologie a schizofreniei inclusiv cu valori numerice. Trebuie să menționăm însă că, în ciuda eforturilor de a încadra foarte corect și exact fiecare manifestare doar într-o singură categorie, ne-am lovit, inevitabil, de o dificultate care

însă aparține întregului domeniu al evaluărilor manifestărilor psihice, și anume de faptul că fiecare simptom are mai multe fațete, care pot fi atribuite mai multor sindroame și în felul acesta există numeroase suprapuneri între dimensiunile psihopatologice, fapt care, în mod sigur, a afectat specificitatea descrierilor. Am considerat însă preferabil acest neajuns pentru a evita să ne plasăm la cealaltă extremă a riscului de eroare și anume prin lipsă, alegând descrieri foarte specifice, dar inevitabil simplificatoare, care ar pierde din acuratețea, bogăția și capacitatea de nuanțare a observațiilor și implicit a eventualelor corelații care să aibă șansa de a fi identificate. S-a observat clar deplasarea către valori mari a sumei scorurilor PANSS la episodul al doilea față de primul episod, anticipând astfel ceea ce vom descrie amănunțit în paginile care urmează, și anume faptul că pentru majoritatea dimensiunilor psihopatologice corelațiile au fost pozitive și semnificative statistic între cele două momente de evaluare, iar simptomatologia a avut un grad mai mare de intensitate și severitate la episodul la care s-a și stabilit diagnosticul de schizofrenie.

Pentru dimensiunea pozitivă scorurile sunt corelate între cele două episoade, iar la al doilea episod sunt semnificativ statistic mai mari.

S-a observat distribuția gaussiană a valorilor scorurilor la cele două episoade evaluate și evidenta deplasare către dreapta, deci către valori mai mari ale scorurilor simptomelor pozitive la al doilea episod de boală. Situația aceasta nu este neașteptată deoarece era un rezultat previzibil faptul ca la al doilea moment, acela când a fost pus cu certitudine diagnosticul de schizofrenie, simptomatologia psihotică productivă să fie mai amplă și mai

evidentă și la un număr mai mare de pacienți. Pe de altă parte, faptul că rezultatele sunt corelate statistic pentru cele două episoade poate fi interpretat în sensul stabilității în timp a coloraturii pozitiv-paranoide a simptomatologiei psihotice, chiar dacă la un număr de pacienți aceasta nu a fost evidentă sau nu a avut o intensitate suficientă pentru stabilirea diagnosticului la primul episod, fapt care s-ar putea interpreta și ca surprindere a unui număr de pacienți în perioada prodromală, mai puțin psihotică și mai nespecifică.

Este clar că, cel puțin pentru momentele prodromale și de debut al schizofreniei, simptomatologia nu este unitară și clar psihotică, ci reprezintă un amalgam de manifestări nespecifice: anxietate, tensiune, iritabilitate, acuze somatoforme, dublate de anumite trăiri cum sunt ideile de referință, dispoziția delirantă, ruminațiile existențiale, perplexitate, care anunță derapajul psihotic ce va urma, fapt care poate face din diagnosticul debutului schizofreniei o problematică dificilă de abordare clinică și nosografică, iar analiza dimensională a simptomatologiei debutului ne conduce la concluzia, previzibilă, că această tulburare este una heterogenă clinic, astfel încât doi pacienți având același diagnostic pot avea pattern-uri simptomatologice foarte diferite.

Dimensiunea pozitivă cu componentele sale halucinator-delirante, cu conținut persecutor (urmărire, otrăvire etc.) se corelează cu stările de agitație, excitație, cu comportamentul agresiv sau amenințător și potențial violent sau periculos, mai ales atunci când astfel de experiențe psihotice au o evoluție îndelungată de exemplu datorită unei capacități de disimulare a pacientului care să conducă la ignorarea lor din partea anturajului (lucru

care se întâmplă de obicei mai puțin cu manifestările productive și mai mult cu cele negative și deficitare, care sunt în general mai bine tolerate). Se consideră că principalul suport pentru comportamentul agresiv sau violent amenințător este reprezentat tocmai de experiențele halucinator-delirante ale subiectului în cauză, existând o evidentă legătură între comportamentul periculos și simptomatologia psihotică.

Pentru sindromul (sau dimensiunea) de dezorganizare se constată intensitatea mai mare a simptomatologiei de dezorganizare (evaluată prin număr de itemi prezenți și scoruri obținute la scalele de evaluare) la al doilea episod de schizofrenie față de primul, dar fără o creștere a proporției de pacienți care prezintă această simptomatologie. Între cele două episoade există o necorelare statistică, fapt care se poate interpreta în sensul agravării importante a acestui sindrom după debutul afecțiunii, lucru asociat cu cunoscuta deteriorare în timp a pacienților care prezintă această formă dezorganizată de schizofrenie și explicabil prin ipoteza neurodegenerării. La primul episod, în preajma debutului, simptomele sunt puțin specifice, de intensitate mică, uneori insuficiente pentru susținerea diagnosticului în acel moment, dar o schiță a dimensiunii de dezorganizare există încă de atunci, fapt dovedit de lipsa creșterii numărului de pacienți care au acest sindrom la al doilea episod, deci sindromul este prezent la ambele episoade cu aceeași frecvență, dar severitatea lui crește.

Analizând separat componentele dimensiunii de dezorganizare, se poate constata că anumite sindroame sunt mai bine corelate între episoade decât dimensiunea luată în totalitate, în sensul că există corelații semnificative

statistic între scorurile obținute la cele două episoade, de exemplu comportamentul bizar are scoruri semnificativ statistic mai mari pentru episodul 2 și există corelație între scorurile obținute. Deci, deși la al doilea episod nu există semnificativ mai mulți pacienți cu comportament bizar, severitatea este mai mare la momentul 2. Pentru tulburările formale de gândire, folosind în comparație itemul „evaluare globală", nu se poate obține o corelație statistic semnificativă între episoade, deși scorurile adunate cresc la al doilea episod semnificativ statistic și corelat cu primul episod, iar ca număr de pacienți care prezintă simptomul, se constată de asemenea o creștere semnificativă a celor cu tulburări formale de gândire. S-ar putea interpreta că gravitatea dimensiunii dezorganizare este mai mare la al doilea episod pentru că se adună și scorurile pacienților la care apar tulburările formale de gândire doar la al doilea episod, iar evaluarea globală a severității bolii apreciază subiectiv, dar posibil mai corect, că severitatea nu crește neapărat de la un episod la altul.

S-a urmărit și modalitatea în care dimensiunea de dezorganizare se leagă de factorii de vulnerabilitate. Așa cum era de altfel de așteptat, s-a identificat a exista o legătură între dimensiunea de dezorganizare și prezența traumei organice precoce, prezența anomaliilor neurologice minore și a tulburărilor de aspect psihosomatic în copilărie, corelații care au fost semnificative din punct de vedere statistic, fapt care poate fi interpretat în sensul existenței unei afectări cerebrale minore în schizofrenia dezorganizată, care ar susține ipoteza de neurodezvoltare, peste care s-ar suprapune eventual latura de neurodegenerare, care ar explica progresia în timp a de-

teriorării în această formă de boală. Pentru factorii vulnerabilitate socială și vulnerabilitate asociată cu manifestări psihopatologice vechi, corelația a fost mai slabă dar, deși apropiată de valori semnificative statistic, nu poate fi exclus rolul întâmplării în identificarea acestei asocieri. Ceea ce a fost însă semnificativ statistic a fost corelația dimensiunii de dezorganizare cu existența factorului premorbid trăsături de personalitate negative, fapt care aduce în discuție suprapunerea simptomatică și eventual substratul și mecanismul etiopatogenic comun pentru anumite laturi ale dimensiunii negative și ale celei de dezorganizare.

În ceea ce privește dimensiunea negativă din cadrul schizofreniei, aspectele luate în discuție sunt mai numeroase, dar și mai nuanțate și au fost cercetate numeroase elemente ale penetranței acestei dimensiuni în afara episodului propriu-zis, având în vedere, pe de o parte, originea premorbidă pentru variate manifestări ale sindromului negativ din psihoza discordantă, dar și asocierile observate empiric între conținutul negativ al simptomatologiei din cursul episoadelor clinice de boală și evoluția și prognosticul infaust anunțând cronicizarea.

Observând comparativ cele două episoade evaluate, se constată o predominanță a scorurilor mai mari pentru itemii de simptome negative la al doilea episod față de primul. La acest prim episod, scorurile negative (suma tuturor itemilor la scala SANS) sunt mai mici, în timp ce la al doilea episod există scoruri mai mari. Această constatare trebuie interpretată în sensul agravării în timp a sindromului negativ, chiar dacă acesta este prezent dinainte de debutul psihotic al bolii, sub forma

unor defecte de adaptare, trăsături de personalitate, al tulburării de personalitate schizoidă sau printre manifestările prodromale. Aceleași rezultate — creșterea evidentă a scorurilor pentru evaluările la cel de-al doilea episod — se observă și pentru scorurile obținute prin aplicarea scalei SANS de evaluare globală pentru simptome negative.

Sindromul negativ din schizofrenie a fost inițial privit ca un construct unitar. Heterogenitatea sindromului negativ a fost pentru prima dată evidențiată de Carpenter W.T. (1988) care a lansat dihotomia simptome negative primare versus simptome negative secundare și a arătat posibile surse pentru simptomele negative. Studii mai recente de analiză factorială sugerează că și simptomele negative primare sunt heterogene și pot avea în consecință substraturi neuro-biologice diferite (Kelley M.E. et al., 1999; Peralta V., Cuesta M.J., 1995; Toomey R. et al., 1997; Keefe R.S., 1992). Analiza factorială a scos în evidență două sau chiar mai multe dimensiuni negative în schizofrenie. În cadrul dimensiunii negative se descriu mai mulți factori: aplatizarea afectivă-avoliție, deficitul de interacțiune socială, alogia, inatenția-afect inadecvat.

Unii autori consideră însă că afectul inadecvat ar fi mai degrabă un item pozitiv (Andreasen N.C., 1991). Studii care au analizat simptomele afective de tipul aplatizării afective și inadecvării în schizofrenie au arătat că acestea reprezintă dimensiuni afective diferite, cu corelații clinice distincte. După alți autori, alături de afectul inadecvat, nici blocajul verbal, inatenția nu ar trebui analizate împreună cu simptomele negative. Alogia de asemenea conține itemi care pot fi interpretați ca negativi,

dar și ca depresivi (sărăcia fluxului verbal), dar și itemi care aparțin tulburării formale a gândirii (sărăcia conținutului ideativ), deci nu pare a fi o componentă negativă pură. În aceeași măsură, poate fi considerată și ca o componentă specifică dimensiunii cognitive (și în acest studiu a și fost luată în considerare în acest fel, participând, ca și alți itemi de altfel, la constituirea și descrierea mai multor dimensiuni, fapt care pune sub semnul întrebării posibilitățile, cel puțin actuale, de discriminare foarte specifică a componentelor).

Dintre simptomele negative, aplatizarea afectivă ocupă un loc aparte, fiind unanim recunoscută ca un adevărat element de nucleu, intrinsec procesului discordant. Totuși ceea ce măsoară propriu-zis, cel puțin scala SANS, este abilitatea de exprimare a emoțiilor de către pacientul schizofren, adică diminuarea expresiei. Prelucrarea emoțiilor presupune însă mai multe procese: recunoașterea emoțiilor raportat la sine și la alte persoane, trăirea subiectivă și exprimarea emoțiilor.

În contextul evaluărilor și corelațiilor urmărite în studiul de față, s-a putut observa că unii dintre itemii negativi au fost mai instabili decât alții, de exemplu factorul avoliție, la care valorile cantitative la scorurile SANS evident crescute pentru al doilea episod sunt corelate cu cele de la primul episod și semnificative statistic.

Pentru factorul inatenție, evaluat printre altele în cadrul scalei de simptome negative SANS, s-a observat de asemenea corelația semnificativă statistic între cele două episoade, în sensul că dacă la primul episod au existat valori mari la scorurile pentru inatenție, valorile au fost și mai mari la episodul 2 (în corelație cu cele de la primul episod).

Agravarea simptomelor negative pe parcursul evoluției schizofreniei este desigur legată de desfășurarea intrinsecă a procesului patologic, în sensul că subtipurile de schizofrenie, atunci când sunt instabile, evoluează de la paranoid la dezorganizat și nediferențiat și de la non-deficit la deficit (McGlashan T.H., 1998), la nivel simptomatic afectele puternice și simptomele pozitive din stadiile precoce ale bolii sunt înlocuite de tulburări de gândire, comportament dezorganizat, simptome negative și deficite cognitive, dar în același sens poate fi luat în discuție și faptul că simptomele negative vagi, slab conturate, puțin specifice în fazele precoce ar putea fi mascate de manifestările mai ample, productive.

Asocierile constatate în studiul de față pun problema mecanismelor subiacente care acționează în diferitele etape de evoluție a bolii. Pe de-o parte, simptomele negative care în stadiile inițiale de evoluție sunt mascate de simptomele pozitive devin evidente odată cu evoluția bolii și atenuarea simptomelor pozitive. Unele studii de regresie multiplă (încercată și în lucrarea de față) au arătat că simptomele negative ar avea o evoluție mult mai stabilă în timp decât simptomele pozitive și putere predictivă pentru un prognostic prost, reflectat în slaba integrare socială, relații și interese recreaționale scăzute (Andreasen N.C. et al., 1991). Pe de altă parte, în timp, la unii pacienți se produce o deteriorare, tradusă clinic prin accentuarea simptomelor de dezorganizare. Această evoluție readuce în discuție ipoteza mecanismului de neurodegenerare, fără să poată exclude numeroasele argumente care susțin ipoteza mecanismului de neurodezvoltare. Până în prezent, argumente pro- și contra, din

domeniul neurobiologiei și neuroimagisticii, sunt aduse în sprijinul ambelor explicații, care conform unor studii se intrică (Woods B.T., 1998).

În ceea ce privește itemii negativi ai scalei de evaluare PANSS, s-a constat o corelație pozitivă statistic semnificativă între cele două episoade observate, cu valori semnificativ mai mari pentru al doilea episod, la scoruri și la suma itemilor negativi, date congruente cu celelalte rezultate ale studiului. Diferențele între debut și un episod ulterior par să fie mai ales cantitative și mai puțin calitative, în sensul că dimensiunile investigate par să fie în general corelate între episoade, dar cu valori numerice mai mari pentru scorurile de la episodul 2 și uneori ca număr de itemi, în timp ce evaluările de tip global sunt uneori necorelate statistic, fapt care ar putea traduce tipul subiectiv de evaluare a severității simptomelor și implicit a diagnosticului, care s-ar putea lega de discontinuitatea calitativă (de diagnostic de exmplu) care să fie consecința unor acumulări de factori cantitativi (intesitatea, severitatea simptomului).

În consecință, diagnosticele mai puțin severe de la primul episod de boală nu sunt probabil legate de lipsa propriu-zisă a manifestărilor simptomatice din această etapă, cât de intensitatea mai mică și de aglomerarea de simptome nespecifice și nepsihotice din faza de debut a schizofreniei.

Am evaluat modalitatatea de corelare a factorilor negativi între ei (dimensiunea negativă din episoade, factorii premorbid și prodromal, factorul negativ rezidual, factorul negativ descris în cadrul reacțiilor adverse la medicamente) cu factorii de vulnerabilitate definiți anterior în lucrare și am constatat, așa cum era de altfel de

așteptat, că există numeroase aspecte care se corelează semnificativ statistic.

Cel mai bine dintre elementele premorbide s-au corelat trăsăturile de personalitate cotate ca fiind negative (timiditate, izolare, introversie, apatie, lipsa sentimentului de continuitate a scopurilor, obediența) atât cu scorurile itemilor negativi din scala PANSS cotați pentru episodul 2, considerat mai sever, cât și cu simptomele negative reziduale după primul episod de boală și cu prezența efectelor secundare la neuroleptice. Aceste rezultate au fost interpretate în sensul că aglomerarea de trăsături de personalitate premorbide crește probabilitatea apariției unei încărcări de simptome negative în episoade (intensitatea dimensiunii negative măsurate pe scala PANSS), mai ales în evoluția mai îndelungată, dar și ca manifestări reziduale negative și efecte secundare la terapia antipsihotică, toate aceste elemente conducând la un prognostic mai sever prin simptome cu tendință la cronicizare și complianță scăzută la tratament. De asemenea, prezența anomaliilor neurologice minore în antecedentele personale s-au corelat semnificativ statistic cu intensitatea și severitatea dimensiunii negative, măsurată de scorurile scalelor SANS și PANSS, iar trauma organică precoce s-a corelat cu scorurile SANS totale, susținând astfel ipoteza neurodevelopmentală în etiopatogenia schizofreniei. Numeroase studii au pus în evidență legătura dintre simptomele negative, adaptarea premorbidă, evoluția ulterioară a afecțiunii și eventualul handicap social (Fenton W.S., 1997).

Se poate remarca faptul că anumite corelații expectate ca fiind pozitive și semnificative nu au fost regăsite în studiul de față. Este vorba despre factorul premorbid re-

prezentat de antecedentele heredo-colaterale, care nu s-a corelat semnificativ statistic cu nici unul din factorii dimensiunii negative cu excepția factorului rezidual, cu care asocierea este totuși slabă. De asemenea, factorul premorbid reprezentat de tulburările de personalitate ca entități nosografice nu s-a corelat cu nici unul din factorii negativi, nici măcar pentru tulburarea de personalitate schizoidă, care a reprezentat 38% din grupul tulburărilor de personalitate identificate (dar doar 12,9% din lotul total de pacienți). Acest lucru ar putea fi interpretat în sensul dezvoltării independente a structurării personalității și a procesului psihopatologic discordant, fapt care ar susține mai degrabă ipoteza neurodegenerării decât pe cea a neurodezvoltării în schizofrenie.Totuși, așa după cum remarcam anterior, trăsăturile de personalitate considerate negative s-au corelat semnificativ atât cu dimensiunea negativă din episod evaluată prin scala PANSS, cât și cu simptomele negative reziduale.

Factorul de vulnerabilitate socială nu s-a corelat nici el cu dimensiunea negativă, nici pentru episoadele propriu-zise, nici pentru aspectele prodromale sau reziduale. Factorul negativ al schizofreniei referitor la deficitul de interacțiune socială, apreciat atât calitativ ca fiind prezent sau absent, dar și cantitativ prin scorurilor unor itemi din scalele de evaluare, este un element important al dimensiunii negative, rezultat aproape constant din studiile de analiză factorială, care au pus în evidență mai mult de 3 dimensiuni. De exemplu Toomey R. (1997), în urma unei analize factoriale folosind itemii scalelor SANS și SAPS, a obținut 5 factori, printre care și acela al relaționării perturbate (prieteni, colegi, abilitatea de a simți apropierea și intimitatea, interese și activități

recreaționale, activitate sexuală redusă și anergie fizică). O altă analiză factorială confirmatorie (Peralta V. et al., 1994) a evidențiat, de asemenea, o a patra dimensiune relațională, alături de cele recunoscute (pozitivă, negativă, dezorganizare). Tot Peralta V. (1999), în urma unei analize factoriale folosind itemii scalelor SANS și SAPS, au arătat că simptomele negative s-au agregat în trei factori: sărăcia afectului și vorbirii, disfuncția socială și deficitul de atenție.

Prodromul însă se corelează bine, semnificativ statistic, cu toți itemii dimensiunii negative, evaluați prin scalele SANS și PANSS, subscala negativă, inclusiv cu evaluările globale și putem interpreta că anticipează intensitatea tulburării ulterioare, sindromul negativ din cursul episoadelor manifestându-se ca o extensie a simptomelor prodromale negative.

Dimensiunea negativă măsurată în cursul episoadelor s-a corelat și cu simptomele negative reziduale, fapt întru câtva așteptat, având în vedere acele simptome negative asociate probabil cu modificări cerebrale; cu cât sindromul negativ este mai sever, cu atât mai multe dintre simptome vor fi persistente, ca manifestări reziduale.

O corelație menționată de multe studii având ca obiect aspecte clinice ale schizofreniei și care a fost confirmată și de studiul de față este aceea dintre factorii dimensiunii negative și efectele adverse la neuroleptice, în mod special prezența simptomelor de tip extrapiramidal (Liddle P.F. et al., 1993; Van Os J. et al., 2000): dimensiunea negativă măsurată în studiul nostru prin itemii scalei SANS se corelează cu efectele adverse, deci cu cât sindromul negativ este mai sever, cu atât vor apărea mai multe efecte cu precădere extrapiramidale sau, altfel

spus, subgrupul care a avut efecte adverse extrapiramidale a avut scoruri mai mari la itemii scalei SANS decât restul lotului. Unii autori (Liddle P.F., 1993) au arătat chiar o prevalență semnificativ mai mare a diskineziilor (orofacială, de membre și de trunchi) la pacienții cu simptome negative. Problema care rămâne încă deschisă este în ce măsură simptomele negative sunt și ele, cel puțin parțial, secundare terapiei neuroleptice. Dimpotrivă, alte studii (Van Os J., 2000) au arătat că, independent de alți factori de risc, cum este tratamentul antipsihotic, agravarea simptomelor extrapiramidale (și mai ales diskinezia tardivă), ar putea fi și rezultatul unui proces legat de boala în sine, procesul patologic responsabil de agravarea diskineziei tardive considerându-se a implica în principal lobul frontal.

O altă dimensiune psihopatologică luată în discuție în studiul de față este dimensiunea cognitiv-deficitară, concepută din elemente simptomatologice evaluate clinic și din itemi ai scalelor utilizate, care însă nu au specificitate în determinarea distinctă a acestui sindrom, motiv pentru care instrumentele elaborate pentru măsurarea acestei dimensiuni pot avea anumite imperfecțiuni: fie că măsoară simptome ce nu aparțin sindromului urmărit, fie că nu includ elemente care de fapt aparțin dimensiunii deficitare; itemii folosiți în descrierea acestui sindrom au elemente comune cu cei ai dimensiunii negative și ai dimensiunii de dezorganizare. S-au constatat valori mai mari ale numărului de itemi corespunzător celui de-al doilea episod de schizofrenie. Totuși, în ceea ce privește valorile scorurilor corespunzând acestor itemi nu s-a găsit o corelație semnificativă între cele două episoade.

Acest rezultat poate fi interpretat în două sensuri: fie cele două episoade sunt distincte sub aspectul dimensiunii deficitare, cel de-al doilea fiind eventual mai sever, dar fără să se poată stabili o corelație față de primul episod, lucru care ar putea să explice unele aspecte ale diferențelor de diagnostic în cele două etape evolutive, fie deficitul cognitiv este relativ stabil, fiind mai ales o marcă premorbidă a problemelor de neurodezvoltare, care nu se vor modifica în timp, cel puțin în fazele precoce de evoluție a afecțiunii.

S-a urmărit, de asemenea, legătura posibilă dintre dimensiunea deficitară și anumiți factori de vulnerabilitate, identificându-se, în conformitate cu datele din literatură în acest sens, numeroase corelații semnificative statistic. Afectarea cerebrală ușoară, susținută prin existența traumelor organice precoce, a anomaliilor neurologice minore și a tulburărilor de aspect psihosomatic în copilărie, s-au corelat semnificativ statistic cu dimensiunea deficitară, în timp ce pentru vulnerabilitatea exprimată de manifestările psihopatologice vechi, corelația, deși prezentă, a fost mai slabă. De asemenea, s-a observat o corelație puternică și semnificativă statistic a dimensiunii deficitare cu factorul premorbid negativ exprimat prin trăsăturile de personalitate negative (timiditate, introversie, izolare, obediență, apatie, lipsa de continuitate a scopurilor), situație care a fost valabilă și pentru alte dimensiuni simptomatice — negativă și de dezorganizare, fapt care pledează pentru caracterul premonitoriu și de rău prognostic al existenței unor astfel de trăsături de personalitate pentru evoluția deficitar-deteriorativă a schizofreniei și cu tendință spre dezadaptare socială și cronicizare, dar și pentru mecanisme

etiopatogenice comune pentru aceste dimensiuni psihopatologice și eventual substrat biologic corespunzător neurodezvoltării defectuoase.

Corelațiile sindromului deficitar cu factorii premorbid, prodromal și rezidual deficitar au fost puternic semnificative statistic pentru dimensiunea deficitară descrisă prin număr de itemi din scalele de evaluare, dar nesemnificative pentru scoruri, sub rezerva că factorul deficitar a fost constituit din itemi evaluați clinic, dar și din itemi aparținând altor subscale (de exemplu negativă sau de dezorganizare). Penetranța dimensiunii cognitiv-deficitare în afara episodului de schizofrenie rămâne un fapt clar, certificat de numeroase studii, cu implicații etiopatogenice și psihopatologice.

O dimensiune psihopatologică aproape omniprezentă în psihiatrie, acoperind o largă paletă de teritorii, de la cele mai puțin severe, practic vecine cu normalitatea, până la intensitatea și conținutul psihotic, este, fără îndoială, dimensiunea depresivă, care nu poate lipsi din abordarea clinică a schizofreniei și cu atât mai mult a debutului acestei boli. Cu rezerva pe care am menționat-o și la prezentarea altor dimensiuni psihopatologice, și anume aceea a suprapunerii simptomatice în cazul unor itemi mai puțin specifici, discriminarea între depresie și manifestări negative și deficitare fiind dificilă uneori atât la nivel clinic, cât și conceptual, am identificat mai multe corelații semnificative statistic care implică sindromul depresiv, atât la debutul schizofreniei, cât și în evoluție sau în etapele anterioare bolii, considerate premorbide. Simptomele depresive sunt heterogene și se pot lega de evoluția simptomelor pozitive, dar unii autori au arătat că numai anumite manifestări depresive, cum ar fi

dispoziția depresivă și anxietatea, se corelează cu evoluția simptomatologiei pozitive (Nakaya M. et al., 1999). Pacienții sărăciți afectiv, cu simptome negative, sunt mai puțin predispuși să dezvolte depresie (Kirkpatrick B. et al., 1994), iar ameliorarea sub tratament a simptomelor depresive ar fi mai mult legată de ameliorarea manifestărilor pozitive, în timp ce simptomele negative ar rămâne mai mult neschimbate. Cu cât adaptarea premorbidă a fost mai slabă, pledând pentru modificări de structură și modificări cerebrale prezente dinainte de declanșarea propriu-zisă a bolii, cu atât s-au manifestat mai pregnant simptome negative (aplatizare afectivă, avoliție, inatenție), rezistente la tratament, și mai puțin simptome afective de tipul depresiei, fapt care s-ar putea interpreta și în sensul că deteriorarea nu ar permite manifestarea unor simptome afective, cum este depresia.

Simptomele depresive au fost numeroase și au fost evaluate cu ajutorul unor itemi din scalele folosite în lucrare, fără a adăuga și scale specifice pentru depresie, fapt care poate fi considerat o slăbiciune a studiului sub acest aspect. Evaluarea care a folosit scala generală PANSS a fost considerată suficient de fiabilă pentru scopul lucrării noastre și scorurile obținute arată o distribuție gaussiană cu deplasare evidentă a scorurilor înalte spre episodul al doilea. Acest rezultat era întru câtva așteptat, în sensul severității sporite a tabloului psihopatologic evidențiat în general la al doilea episod, dar este și surprinzător într-un fel, având în vedere încărcătura depresivă importantă de la debutul schizofreniei, atât simptomatologic — susținând diagnosticele de etapă cu conotație depresivă puse mai ales la acel moment, dar și conceptual — din punctul de vedere al nespecificității

nosografice presupuse, dar și demonstrate, în formele clinice de debut al schizofreniei.

Elementele dimensiunii depresive nu s-au corelat, așa cum era de așteptat, cu factori din premorbid evocatori de vulnerabilitate structurală și nici cu scorurile SANS și PANSS pentru dimensiunea negativă, susținându-se în felul acesta caracterul de reversibilitate și de răspuns terapeutic bun al laturii depresive din schizofrenie, mai degrabă corelată cu sindromul pozitiv, și, în egală măsură, aspectul distinct al acestui sindrom față de cel negativ, deși multe manifestări luate separat, ca simptome sau itemi ai scalelor, sunt dificil de separat, iar dimensiunile depresivă și negativă se corelează, după cum se va menționa mai departe, sub unele aspecte. De asemenea, manifestările depresive prodromale, ca și elementele pseudonevrotice prodromale, nu s-au corelat cu dimensiunea negativă.

Am cercetat, de asemenea, corelațiile dimensiunii depresive cu factorii depresiv premorbid, prodromal și rezidual exprimat prin efectele adverse medicamentoase și am identificat prezența corelațiilor semnificative statistic.

Aceste rezultate pot fi interpretate în sensul prezenței depresiei în tabloul psihopatologic al schizofreniei ca extensie a unor trăsături sau înclinații premorbide, dar mai ales ca simptom propriu-zis al psihozei — depresia intrinsec legată de procesul discordant, chiar dacă nespecific, anunțat în cadrul sindromului prodromal, stabilind o coloratură afectivă a simptomatologiei schizofreniei, necorelată cu latura negativă potențial deficitar-structurală și refractară la tratament, având astfel un prognostic mai bun (mai ales dacă excludem din discuție riscul suicidar).

O mențiune specială trebuie făcută pentru corelația pozitivă și semnificativă din punct de vedere statistic dintre depresie și factorul efecte adverse la medicația neuroleptică. Această constatare, concordantă cu alte studii, poate fi interpretată prin abordarea depresiei ca secundară efectelor adverse în general, cu eventuale consecințe asupra complianței terapeutice, dar în egală măsură se poate lua în calcul posibilitatea interpretării greșite a unor simptome mai degrabă negative cu substrat structural și care într-adevăr se corelează cu efectele adverse de tip extrapiramidal.

Sintetizând rezultatele corelațiilor făcute între dimensiunile psihopatologice din cele două episoade de schizofrenie în ceea ce privește scorurile PANSS generale se reproduce același aspect surprins pentru majoritatea dimensiunilor și anume paralelismul (deci corelația) și deplasarea către valori mai mari ale scorurilor pentru al doilea episod de boală.

Folosind itemii prin care am descris dimensiunile psihopatologice și factorii de vulnerabilitate pentru schizofrenie construiți de noi, în conformitate cu datele din literatura de specialitate, am încercat, folosind tehnica regresiei multiple, să identificăm cele mai puternice corelații care decurg din rezultatele studiului de față. O imperfecțiune a aplicării acestei metode poate decurge din faptul că factorii evaluați, din care unii s-au eliminat în decursul regresiei, nu sunt absolut distincți și separați, existând suprapuneri de simptome. Considerăm totuși interesante rezultatele obținute, motiv pentru care le prezentăm în cele ce urmează.

Pentru dimensiunea negativă, descrisă prin itemii scalei SANS ca sumă de itemi negativi și ca sumă pentru

evaluările globale, cele mai puternice corelații s-au stabilit cu 2 factori de vulnerabilitate, și anume cu factorul traumă afectivă și cu cel determinat de prezența antecedentelor heredo-colaterale. Această asociere de factori aduce în discuție cauzalitatea genetică biologică alături de cea psihosocială pentru una dintre dimensiunile cele mai importante și mai controversate ale psihozei discordante. Dacă latura etiologică genetică este expectabilă pentru sindromul negativ, trauma afectivă trebuie interpretată cu precauție și numai în contextul de asociere a altor factori de risc. Aceeași dimensiune negativă, dar exprimată prin scorul PANSS total la episodul 2 pentru subscala negativă, s-a corelat cel mai bine cu alți doi factori de vulnerabilitate exprimați prin prezența manifestărilor psihopatologice cu mult timp înainte de debutul psihozei și prin prezența tulburărilor de personalitate schizoidă și pasivă. Se poate interpreta că tulburările de personalitate evocate, dar în special cea schizoidă, anunță o schizofrenie cu trăsături negative, cu evoluție și prognostic mai severe, cu eventuală tendință la cronicizare, probabil prin apartenența la ceea ce a fost definit ca reprezentând spectrul schizofreniei: fie că este vorba de suprapunerea a două tulburări cu elemente comune, care eventual se potențează reciproc (tulburarea de personalitate schizoidă și schizofrenia), fie că este vorba de agravarea treptată și insidioasă a unei predispoziții până la dezvoltarea adevăratei psihoze, totul fiind eventual susținut de viciile structurale cerebrale cristalizate în procesul de neurodezvoltare. În ceea ce privește asocierea schizofreniei cu manifestări psihopatologice vechi și eventual nespecifice, cum ar fi depresia, tulburări de comportament sau tentative suicidare, situație care nu

este neobișnuită clinicianului, cea mai la îndemână interpretare pare să fie aceea a perioadei prodromale foarte îndelungate, cu manifestări nespectaculoase sau trecătoare, care însă descriu debutul insidios, așa-numita schizofrenie latentă, situație comprehensibilă în contextul sindromului negativ și care, de asemenea, anunță un prognostic slab pe termen lung.

Un rezultat mai surprinzător este cel legat de perioada interepisodică, în sensul că nimic nu pare să anunțe sau să anticipeze o durată mai scurtă sau mai lungă până la recădere. Totuși, această situație trebuie interpretată cu precauție, ținând cont că noi am evaluat de fapt doar debutul schizofreniei, când pattern-ul evolutiv este posibil să nu se fi stabilizat și deși am vorbit de două episoade de boală, cel puțin la unii pacienți este posibil să fi observat perioada prodromală, episoade mai îndepărtate sau același episod.

Dintre corelațiile cele mai atestate în literatură, am regăsit și noi asocierea vârstei de debut sub 25 de ani cu existența simptomatologiei negative reziduale, fapt care nu mai necesită prea multe interpretări, deoarece este deja unanim admisă corelația evoluției cu atât mai severe cu cât debutul schizofreniei se petrece la vârste mai mici. Alte corelații identificate prin această metodă a regresiei multiple au fost între prezența efectelor adverse medicamentoase și vulnerabilitatea exprimată prin manifestări psihopatologice în antecedentele îndepărtate sau prin existența unor tulburări de personalitate premorbide, adică personalitatea schizoidă și cea pasivă, precum și între efectele secundare la neuroleptice și vulnerabilitatea exprimată prin manifestări psihopatologice în antecedentele îndepărtate sau prin existența unor

tulburări de personalitate premorbide, dar și expresia emoțională crescută în familie. Aceste din urmă corelații pot fi interpretate într-un sens mai general, acela al creșterii elementelor care să marcheze un prognostic mai slab în contextul existenței unor factori de vulnerabilitate, atât biologici, cât și psihologici.

Un ultim aspect luat în discuție în acest studiu, cu scopul de a realiza o imagine cât mai completă a debutului schizofreniei și corelațiilor acestui moment cu factori care îl preced, din perioada premorbidă și prodromală, precum și cu aspecte evolutive și prognostice, dar și în ideea integrării unor concepții etiopatogenice, este acela al corelațiilor și asocierilor dintre dimensiunile psihopatologice diferite observate și analizate pentru același moment evolutiv, deci transversal.

Corelațiile dintre dimensiunea depresivă și cea negativă au fost analizate cu ajutorul itemilor din scalele de evaluare SANS și PANSS. Corelațiile au fost semnificative statistic și au avut valori mari ale indicelui de corelație pentru corelațiile care au utilizat factorul depresiv construit cu ajutorul itemilor PANSS. Interpretarea acestui rezultat se poate face pe două direcții. În primul rând, itemii folosiți au fost sumativi și globali și nu au făcut diferențieri subtile între factorii dimensiunii negative, care a fost evaluată în totalitate, astfel că anumite simptome este posibil și chiar probabil să fi fost evaluate atât pe scala de depresie, cât și pe cea negativă, din acest motiv cele două dimensiuni nu au fost clar diferențiate și au rezultat corelații importante. Pe de altă parte, esența fenomenologiei depresive și negative are multe elemente comune și în clinică ele se asociază adesea, astfel încât corelația puternică a celor două dimensiuni este de așteptat.

Un comentariu asemănător poate fi făcut și pentru asocierea dimensiunilor negativă și cognitiv-deficitară, dar și pentru asocierea dimensiunii negative cu cea de inhibiție (care prin definiție este nespecifică, măsurând atât elemente ale sindromului catatonic, cât simptome depresive, negative și deficitare), în sensul existenței mai multor itemi comuni sau greu de diferențiat practic, astfel încât asocierea lor, semnificativă statistic, nu este surprinzătoare.

O corelație pozitivă, dar ceva mai slabă, se poate observa și în cazul dimensiunilor negativă și de dezorganizare, fapt care poate fi explicat prin existența unor procese subiacente comune pentru cele două linii simptomatice.

Dimensiunea depresivă și cea cognitiv-deficitară se corelează bine, mai ales dacă sunt folosiți în comparație itemii scalei PANSS.

Dimensiunea deficitară și cea de dezorganizare sunt foarte bine corelate, mai ales pentru numărul de itemi, luați în calcul pentru factorul cognitiv-deficitar, cu semnificație statistică.

În ceea ce privește analiza dimensiunilor depresivă și de dezorganizare, ceea ce s-a constatat a fost că nu există corelații între acestea, fapt care este concordant cu constatările clinice (neasocierea celor două sindroame) și poate fi atribuit unor mecanisme etiopatogenice distincte în producerea lor.

Pentru corelațiile urmărite până aici, se poate spune în general că au fost pozitive și semnificative și acest lucru poate fi susținut de ipoteze patogenice care descriu factori și mecanisme, mai ales biologice, comune pentru sindroame cum sunt cel negativ, deficitar-cognitiv, depresiv

și de dezorganizare din schizofrenie, care au puncte sau chiar suprafețe de intersectare și suprapunere și, implicit, simptome comune. În continuare vor fi analizate câteva corelații între dimensiuni care au mai puține elemente comune.

S-a încercat testarea unor corelații, cum este cea între sindromul pozitiv și cel cognitiv-deficitar, precum și între sindromul negativ și cel de excitație, cu rezultate, așa cum era de așteptat, negative, demonstrând și verificând în același timp o ipoteză cunoscută.

Am urmărit, de asemenea, corelațiile dintre dimensiunile negativă și pozitivă, folosind în acest scop scorurile PANSS pozitiv total, SAPS global total și SAPS total versus PANSS negativ total. Rezultatele au fost negative: cele două dimensiuni psihopatologice nu sunt corelate, fapt care ar putea fi interpretat în sensul mecanismelor etiopatogenice distincte pentru cele două sindroame (creșterea activității dopaminergice mezo-limbice pentru simptomele productive și reducerea activității dopaminergice frontale pentru cele negative).

Totuși, o corelație pozitivă slabă, obținută în cazul utilizării scorului SAPS global pentru dimensiunea pozitivă în analiza de corelație cu dimensiunea negativă, evaluată prin scorul PANSS negativ total, poate fi interpretată în sensul, congruent constatării clinice, că nu este exclus ca aceste sindroame să se desfășoare concomitent, cu observația că dacă simptomele pozitive sunt ample, cele negative, mai șterse și estompate, nu vor fi evidente, iar dacă sunt totuși identificate, este dificil de concluzionat dacă ele sunt sau nu secundare manifestărilor halucinator-delirante.

În final, ultimele corelații evaluate au evidențiat rezultate oarecum contradictorii și mai greu de interpretat într-un fel univoc.

De exemplu, dimensiunea pozitivă și cea de dezorganizare se corelează, dar slab, însă semnificativ statistic, fapt care poate fi susținut de mecanisme patogenice parțial comune. Se poat, de asemenea, comenta că în formele clinice întâlnite în practică, ceea ce observăm adesea este o combinație simptomatică și, mai ales pentru formele cu predominanța sindromului de dezorganizare, nu este deloc neobișnuită asocierea simptomatologiei psihotice pozitive halucinator-delirante, chiar dacă aceste manifestări productive sunt mai puțin conturate, mai nesistematizate și mai vag susținute decât în formele paranoide de schizofrenie, în care de asemenea, nu este exclusă asocierea unor elemente de dezorganizare.

În ceea ce privește asocierea dimensiunii pozitive cu cea depresivă, s-au identificat corelații pozitive clare și puternic semnificative statistic atunci când a fost luat în calcul itemul rezumativ depresie, dar aceste corelații au lipsit pentru evaluările care au luat în calcul factorul PANSS depresiv, care conține în plus 2 itemi: delirul hipocondriac și delirul de vinovăție. Analizându-se separat acești 2 itemi sub aspectul corelațiilor cu dimensiunea pozitivă, ceea ce s-a observat a fost că nu se corelează deloc (cu dimensiunea pozitivă). Interpretarea care decurge de aici este că adăugarea acelor itemi (la factorul PANSS depresiv) transformă rezultatul. Deci, se poate comenta că sindromul pozitiv și cel depresiv se asociază, cel mai probabil prin mecanismul depresiei secundare sau reactive la conținutul manifestărilor

psihotice halucinator-delirante, dar există, de asemenea, numeroase situații de necorelare a acestor dimensiuni, de exemplu atunci când simptomele afective sunt de cu totul altă coloratură: afect inadecvat, aplatizare afectivă sau alte aspecte ale sindromului negativ din schizofrenie.

Concluzii

- Lotul studiat a prezentat caracteristici socio-demografice conforme cu datele din literatură pentru schizofrenie:
  - Mediul de proveniență a fost cu precădere urban (63% din lot).
  - Pacienții au avut tendința de a nu-și finaliza studiile (57,6% dintre femei și 66,7% dintre bărbați nu au finalizat ciclul de învățământ).
  - Vârsta de debut a fost mai mică la bărbați decât la femei.
  - Numărul de bărbați necăsătoriți a fost mai mare comparativ cu femeile necăsătorite (76,2% bărbați niciodată căsătoriți, față de 44,9% femei).
  - Adaptarea socială și ocupațională a fost mai precară la bărbați comparativ cu femeile.
  - Sezonalitatea nașterii s-a regăsit la 61,8% dintre bărbați și la 57% dintre femeile din lot.
- Momentul debutului poate varia mult de la pubertate până târziu în viața adultă și aparent nu există o

corelație între riscul la rude și vârsta debutului afecțiunii la proband.

- La aproape jumătate din pacienții lotului (45,3%) au fost prezente antecedente heredo-colaterale psihiatrice pentru schizofrenie sau tulburări afective, la rude de gradul 1 și/ sau 2, ceea ce constituie un argument pentru componenta genetică a schizofreniei. Datele privind componenta familială nu au putut fi suficient documentate, datorită informațiilor reduse oferite de pacienți și de aparținătorii acestora.
- Familiile cu expresie emoțională crescută au fost identificate la o proporție de 68,3% din componenții lotului de schizofreni. Exprimarea emoțiilor (expresia emoțională) în familia schizofrenului, una din topicile cele mai cercetate în studiile asupra dinamicii familiale, sugerează că atribuirea de caracteristici negative pacientului schizofren de către membrii familiei este în mare măsură dăunătoare pentru evoluția schizofreniei. Stilurile de comunicare intrafamilială pot influența cursul sau chiar dezvoltarea bolii.
- Vulnerabilitatea exprimată prin anomalii cerebrale organice minore traumatice sau de altă natură, precoce instalate, prezentă la 18% dintre componenții lotului, s-a corelat, fiind astfel considerată predictivă, cu durata mică interepisodică, simptomatologia reziduală, mai ales de coloratură negativă, severitatea simptomatologiei negative, deficitar-cognitive și dezorganizate, precum și cu prezența efectelor adverse la neuroleptice.
- În antecedentele pacienților cu schizofrenie cel mai frecvent au fost identificate tulburările de personalitate schizoidă (12,9%) și pasivă (7,9%).

- Trăsăturile de personalitate schizoidă cuprinzând: obedienţă, apatie, izolare socială, introversie, timiditate, lipsa de continuitate a scopurilor au fost identificate la mai mult de jumătate din componenţii lotului înaintea debutului psihotic, în etapa considerată premorbidă.
- Majoritatea pacienţilor din lot au avut o importantă afectare a funcţionării socio-profesionale şi familiale. Deşi aceste constatări nu pot fi generalizate la toată populaţia care are diagnosticul de schizofrenie, deoarece lotul studiat este format din pacienţi care au fost spitalizaţi, deci care implicit prezintă forme mai severe de boală, ele sugerează gravitatea bolii şi cu precădere impactul său asupra inserţiei sociale a pacienţilor.
- Deficitele în funcţionarea socială şi familială s-au manifestat la majoritate pacienţilor încă din copilărie, fapt susţinut de deficitele de adaptare premorbidă constatate. Adaptarea premorbidă deficitară s-a exprimat mai ales prin caracteristici din registrul simptomatic negativ şi cognitiv, cum ar fi retragerea socială, evitarea contactelor interumane, reducerea motivaţională sau abilităţi cognitive sub nivelul aşteptat.
- Evenimentele de viaţă psihotraumatizante s-au corelat pozitiv cu debutul schizofreniei, fără a se putea preciza dacă acestea au fost cu adevărat anterioare declanşării procesului patologic sau într-un fel sau altul au fost consecinţa unor manifestări patologice mai puţin evidente şi specifice, eventual prodromale.
- Prezenţa prodromului a fost identificată la marea majoritate a pacienţilor din lot (93,5%), cu durată de un

an sau mai mult (62,6%), mai ales cu manifestări de tip negativ (52,5%).

- Pentru o mare parte din pacienții lotului debutul schizofreniei a fost lent, insidios, cu simptome nespecifice, nepsihotice, nezgomotoase.
- Evaluarea retrospectivă a etapei prodromale implică dificultăți de diferențiere între trăsături de personalitate din spectrul schizofren și simptome prodromale propriu-zise.
- Faza prodromală se caracterizează printr-un grup heterogen de simptome, dificil de obiectivat prin metodele pe care le avem la dispoziție.
- În etapele prodromale sau chiar premorbide, deși are cel mai important impact asupra funcționării sociale, simptomatologia negativă trece cel mai frecvent neobservată, conducând la mărirea intervalului de timp până la intervenția terapeutică.
- Adaptarea premorbidă și simptomatologia prodromală s-au asociat mai ales în teritoriul spectrului negativ.
- Există o corelație semnificativă între nivelul adaptării premorbide, simptomatologia la debut și evoluția ulterioară.
- În faza prodromală a schizofreniei se evidențiază dimensiunea negativă asociată în această etapă cu deficitele cognitive.
- Simptomatologia negativă nu se corelează cu trăsături de personalitate de coloratură pozitivă (suspiciozitate, ostilitate, iritabilitate).
- Simptomatologia prodromală negativă este mai frecventă la pacienții de sex masculin, la cei cu debut precoce, la cei singuri, fără partener, cu performanțe

școlare scăzute, cu adaptare premorbidă deficitară și cu antecedente heredo-colaterale psihiatrice.

- Depresia din prodrom sau de la debutul episodului schizofrenic nu s-a dovedit a avea o valoare predictivă pentru apariția unei depresii ulterioare post-psihotice.
- În faza prodromală simptomatologia negativă pare să aibă caracteristici care se pot apropia de trăsăturile de personalitate: perioada apariției sale este dificil de determinat, este asociată cu adaptarea premorbidă deficitară, este prezentă de la vârste timpurii (fiind corelată cu gravitatea evoluției ulterioare), diagnosticul este dificil și implicit întârziat, deoarece nu este percepută de pacienți ca o schimbare în viața lor, și se corelează cu durata manifestărilor prodromale și cu simptomele negative din fazele active ale bolii.
- Intricarea caleidoscopică a mai multor procese psihopatologice în combinații variate pare să confere aspectul clinic heterogen al debutului schizofreniei.
- În etapele evolutive precoce simptomatologia cognitivă și negativă se asociază cu manifestări pseudonevrotice și cu simptome depresive, ceea ce face ca diagnosticul precoce să fie și mai dificil.
- Motivele internării sunt reprezentate de manifestări psihotice ale bolii sau de simptome nepsihotice, cu precădere afective, care ar putea fi în unele situații interpretate mai bine ca manifestări prodromale decât ca elemente ale primului episod de schizofrenie.
- Schizofrenia se poate prezenta sub forma unuia din subtipurile clinice clasice de boală (paranoid, dezorganizat, catatonic), dar de multe ori există combinații sindromologice fără o dominantă anume, iar diag-

nosticul cel mai adecvat (mai ales dacă este evaluat doar la un moment dat) pare să fie de schizofrenie nediferențiată.

- Subtipurile clinice ale schizofreniei au fost exprimate prin dimensiunile psihopatologice: negativă, pozitivă, de dezorganizare, de inhibiție, de excitație, afectivă depresivă, deficitar-cognitivă. Stabilitatea lor în timp între cele două episoade de boală evaluate a fost variabilă, constatându-se diferențe mai ales pentru dimensiunile pozitivă, de dezorganizare și afectivă depresivă, cu semnificații diferite.
- Simptomatologia determinată cu scalele de evaluare (PANSS, SANS, SAPS) nu diferă între cele două sexe la cele două momente examinate. Aceste constatări pot indica fie că, odată boala instalată, bărbații și femeile au un curs asemănător, fie că evoluția pe termen relativ scurt nu poate diferenția între cele două sexe și sunt necesare urmăriri pe perioade lungi de timp.
- Dimensiunea pozitivă, considerată în mod tradițional esența psihopatologiei psihotice, este cea mai variabilă în timp în fazele precoce evolutive și prezintă un bun răspuns terapeutic.
- În conformitate mai ales cu elementele dimensiunii pozitive, s-a constatat că o proporție importantă de pacienți cu schizofrenie aflați la primul episod de boală acționează de o manieră periculoasă pentru ei înșiși sau pentru cei din jur, ca o consecință a simptomatologiei lor, combinată ulterior, mai ales după externarea din spital, cu noncomplianța terapeutică. Simptomatologia psihoproductivă s-a dovedit a fi cea mai relevantă în acest context.

- Halucinațiile pot contribui într-o măsură considerabilă la developarea unor conduite agresive periculoase, prin răspunsul direct la elemente cu caracter imperativ, dar cele mai des întâlnite au fost delirurile de persecuție, urmărire, otrăvire, relație, influență și cu conținut somatic.
- Aceste date reiau problematica bine-cunoscută a estimării riscurilor reale de violență asociate debutului schizofreniei, deși marea majoritate a pacienților nu dezvoltă un astfel de comportament nici la debutul bolii și nici ulterior, în cursul evoluției. Se subliniază totuși că o minoritate poate prezenta această manifestare psihopatologică încă din primele stadii de boală, iar acest lucru este în relație directă cu anumite simptome.
- Identificarea cu certitudine a unor pacienți cu potențial real crescut de periculozitate este un demers dificil, dar existența unui asemenea risc trebuie să rămână prezent printre ipotezele de lucru ale psihiatrului practician.
- Apariția depresiei la un moment evolutiv poate fi premonitorie pentru un nou episod, fapt care se corelează cu prezența simptomatologiei afective în prodrom.
- Depresia și dimensiunea negativă se corelează în diferite etape evolutive ale bolii și în mod special la debutul psihozei, mai ales în contextul suprapunerii conceptuale dintre cele două sindroame, care nu poate fi total înlăturată, în ciuda numeroaselor eforturi științifice orientate în acest sens. Există, de asemenea, o suprapunere operațională între depresie și simptomele negative prin faptul că itemii care le descriu în scale, dar și în interviuri clinice standardizate (pier-

derea interesului, lentoare psihomotorie, sărăcirea vorbirii, retragere etc.), se plasează pe un teritoriu de graniță neclară, greu de delimitat și mai ales de obiectivat.

- Prezența simptomelor depresive nu pare să influențeze semnificativ evoluția pacienților evaluați.
- Simptomele depresive identificate la debutul schizofreniei pot reprezenta o parte componentă a procesului psihopatologic acut, dar pot să apară și ca reacție subiectivă la trăirea simptomatologiei psihotice.
- Dimensiunea de dezorganizare este și ea variabilă între debut și etapele ulterioare de boală, dar explicația cea mai adecvată pare a fi legată de intervenția proceselor de degenerare.
- Dimensiunea afectivă depresivă se identifică la primul episod fiind corelată cu manifestările nespecifice ale etapelor timpurii de boală, în timp ce la evaluările ulterioare s-ar corela mai bine cu simptomele pozitive, de dezorganizare, negative și cu efectele secundare, mai ales extrapiramidale, ale medicației antipsihotice, cu precădere ale celei convenționale.
- Depresia este relativ corelată cu simptomele pozitive, parțial cu cele negative și extrapiramidale, indicând asocierea depresiei cu severitatea crescută a schizofreniei.
- Simptomele negative de la debutul schizofreniei se corelează parțial cu manifestările pozitive în sensul inabilității pacientului de a reacționa (adecvat sau nu) la mediul ambiant în timpul episodului psihotic.
- Simptomatologia deficitară îmbracă un aspect uniform relativ la forme variate de debut al schizofreniei. Ameliorarea și stabilizarea primului episod de la

debutul schizofreniei țin mai mult de reducerea simptomatologiei pozitive decât a celei deficitare. Simptomatologia deficitară pare mult mai rezistentă la abordările farmacologice antipsihotice.

- Intervenția terapeutică precoce la pacienții cu simptome negative, depresive, cognitive sau pseudonevrotice ridică numeroase probleme etice, deoarece în absența unor simptome clar psihotice, medicii ezită să pună diagnosticul de schizofrenie, care stigmatizează, poate incorect, pacientul.
- După debutul bolii, se evidențiază o dimensiune negativă distinctă a schizofreniei, constituită din aplatizare afectivă, relaționare redusă, retragere socială, retragere emoțională, reducerea fluxului și spontaneității verbale, deficit volițional, reducerea activității motorii.
- În situațiile în care dimensiunea negativă se suprapune peste trăsături de personalitate de tip negativ, ceea ce se constată este accentuarea deficitelor de funcționare socială, familială și profesională a pacienților, fiind practic dimensiunea cu cel mai puternic impact asupra inserției pacientului în societate.
- Se poate descrie o dimensiune negativă premorbidă, care include trăsăturile de personalitate de tip negativ, la care se adaugă simptomele negative și deficitare primare din cursul episoadelor, cele mai multe din ele având un caracter stabil. Acestea interferă și uneori se confundă cu simptomele negative secundare terapiei antipsihotice, mai ales convenționale și cu manifestările depresive. În etapele mai avansate de boală, simptomele negative severe și stabile interferă și cu dimensiunea dezorganizării, fapt care poate fi inter-

pretat etiopatogenetic în sensul coexistenței celor două procese: neurodezvoltarea și neurodegenerarea.

- Dimensiunea negativă s-a corelat cel mai bine cu prezența antecedentelor heredo-colaterale, cu tulburările de personalitate schizoidă și pasivă și cu existența în antecedentele personale îndepărtate a unor manifestări psihopatologice, mai ales depresive.
- Dimensiunile pozitivă și negativă par să fie independente, ceea ce sugerează că simptomele negative nu sunt secundare celor pozitive și pledează pentru mecanisme subiacente diferite pentru cele două linii simptomatice.
- Dimensiunea negativă este semnificativ mai pronunțată la pacienții cu defect interepisodic față de cei care nu prezintă acest element.
- Dimensiunea negativă nu pare secundară tratamentului neuroleptic (nici măcar cel clasic), deoarece este mai accentuată la pacienții care nu au respectat tratamentul de întreținere comparativ cu cei care l-au respectat.
- Simptomatologia depresivă se corelează cu dimensiunea negativă, fapt care se consideră a se datora în principal suprapunerii de simptome asemănătoare și nespecificității de discriminare clinică între cele două sindroame, care, teoretic, par să aibă etiopatogenii diferite.
- Simptomele negative restante ca manifestări reziduale se corelează cu vârsta de debut mai mică decât 25 ani, sindromul extrapiramidal indus de neuroleptice, dar și cu simtomatologia depresivă, ceea ce pledează pentru suprapunerea unor simptome negative secundare tratamentului cu antipsihotice.

- Sindromul negativ reprezintă o dimensiune psihopatologică diagnostică valoroasă, mai ales pentru etapele precoce de evoluție, prin anumite elemente precum aplatizarea afectivă și relaționarea deficitară, care par să aibă un grad important de specificitate pentru schizofrenie.
- Dimensiunea negativă este cea mai stabilă temporal, prezentând corelații pozitive pentru factorul premorbid și prodromal, sindromul negativ din episod și factorul negativ rezidual.
- Pattern-ul evolutiv interepisodic s-a caracterizat prin manifestări reziduale deficitare mai ales de tip negativ.
- Prognosticul mai bun s-a corelat cu debutul mai tardiv al psihozei, debutul mai zgomotos, acut și cu manifestări psihotice pozitive, la sexul feminin.
- Evoluția mai severă s-a corelat cu sexul masculin, debutul precoce, lent, insidios, cu simptomatologie continuă.
- Evoluția pare mai bună dacă situația socio-economică este stabilă și prosperă.
- Complianța pacientului schizofren la tratament reprezintă un important factor de prognostic și s-au constatat elemente de corelație ale acestuia cu: sexul pacientului, trăsăturile de personalitate premorbidă, mediul social și nivelul de școlarizare, efectele secundare și alte elemente de psihofarmacologie.
- Stabilizarea simptomatologiei apreciată la un interval de timp relativ scurt de la debut, nu s-a corelat semnificativ cu sexul sau vârsta, părând să țină mai mult de alura simptomatologiei și de intricarea dimensiunilor pozitivă și negativă în această etapă de boală.

- La aproximativ 1/5 din pacienți au existat cele mai mari diferențe de diagnostic între cele 2 etape de evaluare, în sensul că la debut diagnosticul a fost de tulburare depresivă, nevroză, tulburare de personalitate etc., dar și în aceste cazuri analiza corelațiilor pentru sindroamele psihopatologice a fost de cele mai multe ori pozitivă, în sensul că deși diagnosticele au fost diferite, conținutul psihopatologic a fost asemănător.
- La aproape 2/3 dintre pacienți concordanța diagnostică a fost foarte bună între debut și episodul ulterior evaluat, susținută de formulări de tipul sindrom discordant, episod psihotic, tulburare schizofreniformă sau chiar schizofrenie la primul episod.
- Supoziția că o parte din diagnosticele de la primul episod reprezintă formulări menite să evite impactul social și psihologic al unui diagnostic sever și stigmatizant, precum și să respecte necesitatea criteriului DSM de durată pentru stabilirea corectă a diagnosticului de schizofrenie, a fost confirmată de comparațiile și corelațiile sindromologice și dimensionale între cele două momente de evaluare a tulburării, care s-au dovedit mult mai utile, fiabile și în cea mai mare parte pozitive în a arăta stabilitatea și continuitatea simptomatologiei schizofreniei.
- La aproximativ 1/5 dintre pacienți, diagnosticul la prima internare a fost de depresie atipică sau sindrom depresiv atipic, s-a preferat un diagnostic de acoperire pentru a evita stigmatizarea pacientului înainte ca schizofrenia să reprezinte o certitudine diagnostică, dar maladia a fost puternic bănuită, în ciuda nespecificității tabloului clinic, iar formularea diag-

nostică evazivă poate fi justificată de așteptarea îndeplinirii criteriului de durată sau de evitarea impactului socio-profesional asupra pacientului și doar în mică măsură de nespecificitatea manifestărilor psihopatologice la acest moment al primei internări la psihiatrie. Putem considera că ipoteza existenței unei diferențe semnificative de conținut al psihopatologiei între debutul schizofreniei și evoluția ulterioară nu a fost confirmată, deoarece dimensiunile psihopatologice în mare parte s-au corelat între cele două momente, cu rezerva că primul momentul surprins de noi a fost cel al internării la spitalul de psihiatrie, deci cu mare probabilitate, îndepărtat și întârziat față de debutul propriu-zis, dar și de cel mai favorabil moment pentru demararea terapiei.

- Diagnosticul schizofreniei la debut rămâne o piatră de încercare, atât pentru clinicianul terapeut, cât și pentru cercetătorul care urmărește să identifice și să măsoare cele mai adecvate, mai corecte și mai susținute științific instrumente menite să îmbunătățească posibilitățile terapeutice sau chiar curative ale actualilor, dar, mai ales, viitorilor pacienți.

Bibliografie

1. Addington J: The diagnosis and assessment of individuals prodromal for schizophrenic psychosis. CNS Spectrums 2004; 9; 8: 588–594.
2. Addington J, Mastrigt S, Addington D: Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. Schizophr Res 2003; 62: 23–30.
3. Addington J: The prodromal stage of psychotic illness: observation, detection or intervention? J Psychiatry Neurosci 2003; 28(2): 93–97.
4. Addington J, Addington D: Cognitive functioning in first-episod schizophrenia. Rev Psychiatr Neurosci 2002; 27(3): 188–191.
5. Aleman A, Hijman R, Haan EHF, Kahn RS: Memory impairment in schizophrenia: A metaanalysis. Am J Psychiatry 1999; 156: 1358.
6. Aleman A, Kahn RS, Selten JP; Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from metaanalysis. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 565.
7. Allen D, Goldstein G, Weiner C: Differential neuropsychological patterns of frontal- and temporal-lobe dysfunction in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2001; 48: 7–15.
8. Amador XF, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Marcinko L, Yale SA: Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999; 156: 637.

9. Andreasen NC: The scale for assessment of Negative Symptoms (SANS); conceptual and theoretical foundations, Br J Psychiatry, suppl 7 1989; 155: 49–59.
10. Andreasen NC, Arndt S, Alinger R, Miller D, Flaum M: Symptoms of schizophrenia: methods, meanings and mechanism. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 341.
11. Andreasen NC, Flaum M, Swyze VW, Tyrrell G, Arndt S: Pozitive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 615–621.
12. Andreasen NC, Arndt S, Flaum M et al.: Positive and negative symptoms: assessment and validity, in Negative versus Positive schizophrenia; ed Marneros A, Andreasen NC, Tsuang M; Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 1991: 29–51.
13. Andreasen NC, Rezai K, Alliger A, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS: Hypofrontality in neuroleptic-nad'ye patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessement with xenon and 133 single-photon emission computed tomography. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 943–958.
14. Andreasen NC, Olsen S: Negative versus Positive Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 789–794.
15. Andreasen NC: Negative Symptoms in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 784–788.
16. Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), 1983; Iowa City, Iowa: The University of Iowa.
17. Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), 1984; Iowa City, Iowa: The University of Iowa.
18. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D, Nopoulos P: A longitudinal study of symptom dimension in schizophrenia. Prediction and patterns of change. Arch Gen Psychiatry 1995; 52:352.
19. Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG: Establishing the onset of psychotic illness. Am J Psychiatry 1993; 150: 1349–1354.
20. Bell RC, Dudgeon P, McGorry PD, Jackson HJ: The dimensionality of schizophrenia concepts in first-episod psychosis. Acta Psychiatr Scand 1998; 97: 334–342.
21. Berman KF, Doran AR, Pickar D, Weinberger DR: Is the mecanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schiyyphrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. Br J Psychiatry 1993; 162: 183–192.

22. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D et al.: Neuropsychology of first-episod schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry 2000; 157:549.
23. Binder J, Albus M, Hubmann W: Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episod schizophrenic patients related to the early course of illness. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1997; 248: 70–77.
24. Bion WR: Development of schizophrenic thoughts. Int J Psychoanalysis 1956; 37, 344–346.
25. Bion WR: Differentiation of the psychotic from the nonpsychotic personlities: Int J Psychoanalysis; 1957; 38: 266–275.
26. Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. New York. International Universities Press; 1952.
27. Braff DL, Heaton R, Kick J: The generalized pattern of neuropsychological deficite patients with chronic schizophrenia with heterogenous Wisconsin Card Sorting Test results. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 891–898.
28. Bramon E, Kelly J, Van Os J, Murray M: The cascade of increasingly deviant development that culminates in the onset of schizophrenia. Neurosci News 2004; 4: 5–19.
29. Brekke JS, Long JD: Community-based psychosocial rehabilitation and prospective change in functional, clinical and subjective experience variables in schizophrenia. Schizoph Bull 2000; 26: 667.
30. Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, Yung AR, Anderson VA, McGorry PD: Memory impairements identified in people at ultra-risk for psychosis who later develop first-episod psychosis. Am J Psychiatry 2005; 162: 71–78.
31. Bromet EJ, Naz B, Fochtman L et al.: Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episod cohort studies of schizophrenia. Schizophr Bull 2005; 31(2): 639–649.
32. Cannon M, Jones PB, Murray RM: Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analysis review. Am J Psychiatry 2002; 159(7): 1080–1092.
33. Cannon TD, Van Erp TGM, Rosso IM, Huttunen M: Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings and controls. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 35–41.
34. Cantor-Graae E, Warkentin S, Franzent G, Risberg J and Ingvar DH: Aspects of stability of regional cerebral blood flow in

chronic schizophrenia: an 18-year followup study. Psychiatry Res 1991; 40: 253–266.
35. Cardno A et al.: Heritability of Schneider's first rang symptoms, Br J Psychiatry 2002; 180: 35–38.
36. Carlson G: A perspective on a prospective research. Am J Psychiatry 2004; 161: 1945–1947.
37. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM: Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry 1988; 145: 578–583.
38. Catafau AM, Parrelada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavio J, Ros D, Setoin J, Gonzales-Morclus E: Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium–99-HM PAO SPECT patterns in young neuroleptic-nad've patients with acute disease. J Nucl Med 1994; 35: 935–941.
39. Ceccherini-Nelli A, Crow TJ: Desintegration of the components of language as a path to a revision of Bleuler's and Schneider's concepts of schizophrenia. Br J Psychiatry 2003; 182: 233–240.
40. Chen YR, Burt DB: Stability of diagnosis in schizophrenia. Am J Psychiatry 1996; 153: 682–686.
41. Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C, Firau G, Brown GM, Kaplan R, Szechtman H, Szechtman B. Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia. Psychiatry Res 1989; 28: 119–133.
42. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM: Treatment of schizophrenia prodrome: is it presently ethical? Schizophr Res 2001; 51: 31–38.
43. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics and the pathophysiology of schizophrenia. Schizophr Bull 1994; 20: 31–46.
44. Cosway R, Byrne M, Calfferty R et al.: Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of Edinburgh high risk study. Psychol Med 2000; 30: 1111–1121.
45. Crow TJ: A current syndrome: age of onset, intellectual impairment and the meaning of structural changes in the brain, Br J Psychiatry 1989; suppl 7; 155: 15–21.
46. Crow TJ: Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origine of species. Brain Res Reviews 2000; 31: 118–129.
47. Crow TJ: A continuum of psychosis, one human gene and not much else — the case for homogeneity. Schizophr Res 1995; 17: 135–145.

48. Cuesta MJ, Perlata V, Caro F: Premorbid Personality in Psychosis. Schizophr Bull 1999; 25 (4): 801–811.
49. Cunningham Owens DG, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC: Pathogenesis of schizophrenia: a pathological perspective. Br J Psychiatry 2005; 186: 386–393.
50. Davidson M, Weiser M: Prodromal schizophrenia: the dilema of prediction and early intervention. CNS Spectrums 2004; 9; 8: 578.
51. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M: Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. Am J Psychiatry 1999;156: 1328–1335.
52. Dazzan P, Murray RM: Neurological soft signs in first episod psychosis. A sistematic review. Br J Psychiatry 2002; 181: 50–57.
53. Delisi LE: Defining the course of brain structural change and plasticitiy in schizophrenia. Psychiatry Res 1999; 92: 1–9.
54. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text revision. Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR. American Psychiatric Association. Washington DC. 2000: 308–314.
55. Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Grasby PM and Frankovial RS: Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity? J Neurol Psychiatry 1993; 56: 1290–1294.
56. Ebmeier KP, Blackwood DH, Murray C, Souya V, Walker M, Dougall N, Moffoot AP, O'Carroll RE and Goodwin GM: Single-photon emission computed tomography with 99mTc- exametazime in unmedicated schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1993; 33: 487–495.
57. Egan MF, Goldberg TE, Gescheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, Bigelow L, Weinberger DR: Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50:98.
58. Elvevag B, Weinberger DR, Suter JC, Goldberg TE: Continuous performance test and schzophrenia: a test of stimulus-response compatibility, working memory, response readiness or none of the above? Am J Psychiatry 2000; 157: 772–780.
59. Endicott J, Nee J, Cohen J, Fleiss JL, Williams JBW, Simon R: Diagnostic criteria for schizophrenia. Reliabilities and agreement between systems. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 884.

60. Endicott J, Nee J, Cohen J, Fleiss JL: Diagnosis of schizophrenia. Prediction of short-term outcome. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 13–19.
61. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA et al.: Attention, memory and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. Am J Psychiatry 2000; 157: 1416–1422.
62. Fairbairn WD: Psychoanalytic Studies of Personality. London: Tavistock: 1952.
63. Fanous A, Gardner C, Walsh D, Kendler KS: Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in non-psychotic relatives. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 669–673.
64. Faraone SV, Green AI, Seidman LJ, Tsuang MT: „Schizotaxia": Clinical implications and new directions for research. Schizophr Bull 2001; 27: 1–8.
65. Faraone SV, Kremen WS, Lyons MJ, Pepple JR, Seidman LJ, Tsuang MT: Diagnostic accuracy and linkage analysis: how useful are schizophrenia spectrum phenotypes? Am J Psychiatry 1995; 152: 1286–1290.
66. Feinberg I: Schizophrenia caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? J Psychiatr Res 1983; 17: 319.
67. Feinberg I, Guazelli M: Schizophrenia — a disorder of corolary discharge systems that integrate the motor system of thoughts with sensory system of conciousness. Br J Psychiaty 1999; 174: 196–204.
68. Fenning S, Putman K, Bromet J, Galambos N: Gender, premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1995; 92; 173–177.
69. Fenton WS, McGlashan TH: Course and outcome in schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry 1997; 10: 40–44.
70. Fenton WS, McGlashan TH: Antecedents, symptom progression and long-term out-come of deficits syndrome in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 151: 351–356.
71. Fenton WS, Mosher LR, Matthews SM: Diagnosis of schizophrenia: a critical review of current diagnostic systems. Schizophr Bull 1981; 7: 452.
72. Fenton WS, McGlashan TH: Antecedents, symptoms progression and long-term out-come of deficit syndrome in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 151: 351–356.

73. Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Brewer K, Filia K et al.: Depressive, positive, negative and parkinsonian symptoms in schizophrenia. Aus New Zeal J Psychiatry 2002; 36: 340–346.
74. Flechter PC, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ and Dolan RJ: Local and disttributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. J Neurosci 1996; 16: 7055–7062.
75. Foley SR, Kelly BD, Clarke M, McTigue O, Gervin M, Kamali M, Larkin C, OCallaghan E, Browne S: Incidence and clinical correlates of aggression and violence at presentation in patients with first-episod psychosis. Schizophr Res 2005; 72: 161–168.
76. Frith CD: Neuropsychologie cognitive de la schizophrenie, Presses Universitaires de France, Paris, 1996.
77. Frith CD: The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Hilsdale, NJ: Lawrance Erlbaum Associates; 1992.
78. Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Flechter P, Cahill C, Dolan RF, Frankowiak RS and Liddle JPF: Regional brain activity in chronic schizophrenia patients during the performance of a verbal fluency task. Br. J. Psychiatry 1995; 167: 343–349.
79. Fuller R, Napoulos P, Arndt S, OLeary D, Ho BC, Andreasen NC: Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. Am J Psychiatry 2002; 159: 1183–1189.
80. Gilbert AR, Rosenberg DR, Harenski K, Spencer S, Sweeney JA, Keshavan MS: Thalamic volumes in patients with first-episod schizophrenia. Am J Psychaitry 2001; 158: 618–624.
81. Gold S, Arndt S, Napoulos P, O'Leary D, Andreasen NC: Longitudinal study of cognitive function in first-episod and recent onset schizophrenia. Am J Psychiatry 1999; 156: 1342–1348.
82. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR: Executive subprocesses in working memory. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 889.
83. Gottesman II, Gould T: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry 2003; 160: 636–645.
84. Green A: Conception of Affect. Int J Psychoanalysis 1977; 58: 129–156.
85. Green MF: What are functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996; 153:321.

86. Green MF, Nuechterlein KH: Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? Schizophr Bull 1999; 25(2): 309–319.
87. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J: Neurocognitive deficits and functional out-come in schizophrenia: Are we measuring the right „stuff"? Schizophr Bull 2000; 26(1): 119–136.
88. Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M et al.: Neuropsychological and neurophysiological findings in individuals suspected to be at risk for schizophrenia: a preliminary results from the Basel early detection of psychosis study — Fruherkennung von Psychosen (FEPSY). Acta Psychiatr Scand 2003; 108: 152–155.
89. Gur RE, Mozley RD, Resnick SM, Mozley LH, Shtasel DL, Gallacher F, Arnold SE, Karp JS, Alavi A and Revick M: Resting cerebral glucose metabolism in first-episod and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 657–667.
90. Hafner H, Maurer K, Loffler W, Fatkenheuer B, Riecher-Rossler A: The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. Br J Psychiatry Suppl 1994; 23. 29–38.
91. Hafner H, Heiden W: The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies. Eur Arch of Psychiatry and Clin Neurosci 1999; 249 (suppl 4): 14–26.
92. Hafner H, Loffler W et al.: Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1999; 100: 105–118.
93. Hambrecht M: Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. Br J Psychiatry 2002; 181 suppl 143; 30–37.
94. Hardy-Bayle MC: Les modeles cognitifs de la pensee schizophrenique, Rev Prat 1991; 7: 607–611.
95. Hardy-Bayle MC: Neuropsychologie cognitive de la schizophrenie. Encycl Med Chir Elsevier, Paris, Psychiatry 1997; 37: 285.
96. Harrison G, Fouskakis D, Rassmusen F, Tynelius P: Association between psychotic disorder and urban place of birth is not mediated by obstetric complications or child-hood socio-economic position: A cohort study. Psychol Med 2003; 33: 723.
97. Harvey PD, Howanitz E, Parella M: Symptoms, cognitive functioning and adaptative skills in geriatric patients with lifelong

schizophrenia: a comparison across treatment sites; Am J Psychiatry 1998, 155: 1080–1086.
98. Harvey PD, Palmer BW, Heaton RK, Mohamed S, Kennedy J, Brickman A: Stability of cognitive performance in older patients with schizophrenia: an 8-week test-retest study. Am J Psychiatry 2005; 162: 110–117.
99. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C, Hazlett EA, Siegel BV, Lohr J, Wu J, Haier RJ, and Bunney WE JR: Deacreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154: 682–684.
100. Hemmingsen R, Madsen A, Glenthoj B, Rubin P: Cortical brain dysfunction in early schizophrenia: secondary pathogenetic hierarchy of neuroplasticity, psychopathology, and social impairment. Br J Psychiatry suppl 1999; 395: 80–88.
101. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S et al.: Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome — a longitudinal MRI study early in schizophrenia. Arch Gen Psychiatr 2003; 60: 585.
102. Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, Oleary DS, Arndt S, Andreasen NC: Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episod schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 142–148.
103. Ho BC, Alicata D, Mola C, Andreasen NC: Hippocampus volume and treatment delays in first-episode schizoprenia. Am J Psychiatry 2005; 162: 1527–1529.
104. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D: Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episod schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158: 986.
105. Hoff AL, Kremen WS: Is there a cognitive phenotype for schizophrenia? The nature and course of disturbance in cognition. Curr Opin Psychiatry 2002; 15:43.
106. Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, Delisi L: Neuropsychological functioning of first-episod schizophreniform patients. Am J Psychiatry 1992; 149: 898–903.
107. Hoff AL, Sakuma M, Wienke M, Horon R, Kushner M, Delisi L: Longitudinal Neuropsychological follow-up of patients with first-episod schizophrenia. Am J Psychiatry 1999: 156: 1336–1341.
108. Hollis C: Developmental precursors of child- and adolecent-onset schizophrenia and affective psychosis: diagnostic specificity

and continuity with symptom dimensions. Br J Psychiatry 2003; 182: 37–44.
109. Hollis C: Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. Am J Psychiatry 2000; 157: 1652–1659.
110. Honda T, Suzuki H, Iwai K, Fujiwara Y, Kawahara H, Kuroda S: Autochtonous experience, heightened awareness and perception distortion in patients with schizophrenia: a symptomatological study. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2004; 58: 473–479.
111. Howard R, Wessely S, Murray R: A comparative study of 470 cases of early- onset and late-onset schizophrenia. Br J Psychiatry 1993; 163: 352–357.
112. ICD 10 (International Classification of Mental and Behavioral Disorders, Clinical descriptions and diagnostic guidelines); WHO, 1992.
113. Ingvar DH and Frazen G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1974; 50: 425–462.
114. Jager M, Bottlender R, Strauss A, Moller HJ: Fifteen-year follow-up of ICD–10 schizoaffective disorders compared with schizophrenia and affective disorders. Acta Psychiatr Scand 2004; 109: 30–37.
115. James ACD, Crow TJ, Renowden S, Wardell AMJ, Smith DM, Anslow P: Is the course of brain development in schizophrenia delayed? Evidence from onset in adolescence. Schizophr Res 1999; 40: 1–10.
116. Jaspers K: The phenomenological approach in psychopathology. Br J Psychiatry. 1968; 114: 1313.
117. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet 1996; 2: 924–926.
118. Johnstone EC, Abukmeil SS, Byrne M et al.: Edinburgh high risk study — findings after four years: demographic, attainment and psychopathological issues. Schizophr Res 2000; 46: 1–15.
119. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DG, Lawrie SM: Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. Br J Psychiatry 2005; 186: 18–25.
120. Jones PB, Rodgers B, Murray R, Marmot M: Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet 1994; 344: 1398.

121. Jones PB, Murray KG, Koponen H, Tienari P et al.: Predictors of schizophrenia — a review. Br Med Bull 2005; 73(1): 1–15.
122. Kaplan RD, Szechtman H, Franco S, Szechtman B, Nahmias C, Garnett ES, List S, Cleghorn JM: Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). Schizophr Res 1993; 11: 47–54.
123. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2005, eighth edition.
124. Kapur S: Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 13.
125. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: Positive and Negative Syndrome Scale. Psychiatric University Hospital Zurich, PO Box 68, 2004.
126. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull, 1987; 13: 261–276.
127. Keefe RS, Harvey PD, Lenzenweger MF et al.: Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: negative symptoms. Psychiatr Res 1992; 44: 153–165.
128. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA: The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. Schizophr Bull 1999; 25: 201.
129. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN: Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. Am J Psychiatry 1999; 156: 406–411.
130. Kernberg O: Borderline Conditions and Pathological Narcissism. New York. Aronson: 1975.
131. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW: Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex — the Feinberg hypothesis revisted. J Psychiatr Res 1994; 28. 239–265.
132. Keshavan MS, Duggal HS, Veeragandham G et al.: Personality dimensions in first-episod psychosis. Am J Psychiatry 2005; 162: 102–109.
133. Keshavan MS, Sanders R, Sweeney JA, Diwadkar VA et al.: Diagnostic specificity and neuroanatomical abnormalities in first-episod psychosis. Am J Psychiatry 2003; 160: 1298–1304.

134. Keshavan MS, Zeigler M, Montrose D et al.: Fronto-temporal integrity in children and adolescents at risk for schizophrenia. Schizophr Res 2000; 41: 141.
135. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT: A separate disease within the syndrome of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001;58:165.
136. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter WT: Depressive symptoms and the deficit syndrome of schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1994; 182: 452–455.
137. Klein M: Notes on some schizoid mechanisms. Int J Psychoanalysis 1946: 27: 99–110.
138. Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer EM: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 158–164.
139. Knowles L, Sharma T: Identifying vulnerability markers in prodromal patients: a step in the right direction for schizophrenia prevention. CNS Spectrums 2004; 9(8): 595–602.
140. Kozlovsky N, Nadri C, Agam G: Low GSK–3beta in schizophrenia as a consequence of neurodevelopmental insult. Eur Neuropsycholpharmacol 2005; 15 (1): 1–11.
141. Kraepelin E: Dementia praecox and paraphrenia. Huntington, NY: Robert E Krieger Publishing; 1971.
142. Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV: Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: A review of family studies. Schizoph Bull 1994; 20:103.
143. Krieger S, Lis S, Cetin T, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A: Executive function and cognitive subproces in first-episode, drug-naive schizophrenia: an analysis of N-back performance. Am J Psychiatry 2005; 162: 1206–1208.
144. Lancon C, Aghababian V, Llorca PM, Bernard D, Auquier P: An exploration of the psychometric properties of the french version of the positive and negative syndrome scale. Can J Psychiatry 1999; 44: 893–900.
145. Lastra I, Vasquez-Barquero JL, Herrera Castanedo S, Cuesta MJ, Vasquez-Bourgon M, Dunn G: The classification of first episod schizophrenia: a cluster-analitical approach. Acta Psychiatr Scand 2000; 102: 26–31.
146. Larsen TK, McGlashan TH: Shortened duration of untreated first episod of psychosis: Changes in patient characteristics at treatment. Am J Psychiatry 2001, 158: 1917.

147. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO: Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episod psychosis. Schizophr Res 2000; 45: 1–9.
148. Larsen TK, Frijs S, Haahr U, Joa I, Johannessen JO et al.: Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: A critical review. Acta Psychiatrica Scand 2001; 103: 323.
149. Laurelle M: The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies. Brain Res 2000; 31: 371.
150. Lawrie SM, Byrne M et al.: Neurodevelopmental indices and development of psychotic symptoms in patients at high risk for schizophrenia. Br J Psychiatry 2001; 178: 524.
151. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P et al.: Brain structure, genetic liability and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 49: 811.
152. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ: Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. Br J Psychiatry 2002; 181: 387–392.
153. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR: What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005.
154. Lewis R: Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? Rev Psychiatr Neurosci 2004; 29(2): 102–111.
155. Liddle PF, Barnes TRE, Morris D, Haque S: Three syndromes in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry, suppl 7 1987; 155: 119–123.
156. Liddle PF, Barnes TRE, Speller J et al.: Negative symptoms as risk for tardive dyskinesia in schizophrenia. Br J Psychiatry 1993; 163: 776–780.
157. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsh SR, Jones T, Frankowiak RS: Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. Br J Psychiatry 1992; 160: 179–186.
158. Lieberman JA, Fenton WS: Delayed detection of psychosis: Causes, consequences and effect on public health. Am J Psychiatry 2000; 157: 1727–1730.
159. Lussier I, Stip E: Memory and attention deficits in drug naďve patients with schizophrenia. Schizophr Res 2001; 48: 45–55.
160. Lysaker PH, Davis L: Social function in schizophrenia and schizoaffective disorder: associations with personality, symptoms

and neurocognition. Health and Quality of Life Outcomes 2004; 2: 15.
161. Madsen AL, Karle A, Rubin P, Cortsen M, Anderson HS, Hemmingsen R: Progressive atrophy of frontal lobes in first-episod schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. Acta Psychiatr Scand 1999; 367.
162. Magari F, Presicci A, Giuseppina M et al.: Very early onset and greater vulnerability in schizophrenia: A clinical and neuroimaging study. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2008; 4(4) 825–830.
163. Maki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, Miettunen J et al.: Predictors of schizophrenia — a review. Br Med Bull 2005; 73(1): 1–15.
164. Maki P, Veijola J, Joukamaa M et al.: Maternal separation at birth and schizophrenia — a long-term follow-up of the Finnish Christmas Seal Home Children. Schizophr Res 2003; 60: 13.
165. Malaspina D, Goetz RR, Yale S, Friedman JH, Tremeau F, Printz D, Amador X, Johnson J, Brown A, Gorman JM: Relation of schizophrenia to negative symptoms but not to the deficit syndrome. Am J Psychiatry 2000; 157: 994–1003.
166. Malla AK, Norman RMG: Prodromal symptoms in schizophrenia. Br J Psychiatry 1994; 164: 487–493.
167. Malla AK, Norman RMG, Takhar J, Manchanda R, Townsend L, Scholten D, Haricharan R: Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episod of psychosis? J Nerv Ment Dis 2004; 192: 455–463.
168. Malla AK, Norman RMG, Machanda R, Townsend L: Symptoms, cognition, treatment adherence and functional out-come in first-episod psychosis. Psychol Med 2002; 32: 1109.
169. Malla AK, Takhar J et al.: Negative symptoms in first episode non-affective psychosis. Acta Psychiatr Scand 2002; 105: 431.
170. Malla AK, Payne J: First-episod psychosis: psychopathology, quality of life and functional outcome. Schizophr Bull 2005; 31(3): 650–671.
171. Manchanda R, Malla AK et al.: EEG abnormalities and outcome in first-episod psychosis. Can J Psychiatry 2003; 48: 722–726.
172. Mason P, Harrison G, Croudace T, Glazebrook C, Medley I: The predictive validity of a diagnosis of schizophrenia. A report from the international study of schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization and the Department of Psychia-

try, University of Nottingham. Br J Psychiatry 1997; 170: 321–327.
173. Maurice G, Stephen B, Abbie L, Waddington JL, Larkin C: Spontaneus abnormal movements in first-episod schizphrenia and schizophreniform disorder: Baseline rate in a group of patients from an Irish catchment area. Am J Psychiatry 1998; 155: 9.
174. McGlashan TH: Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. Br J Psychiatry 1998; suppl. 172: 3–6.
175. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW: Pre-onset detection and intervention research in schizophrenic psychosis: current estimates of benefit and risk. Schizophr Bull 2001; 27: 563–570.
176. McGlashan TH: Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues. Schizophr Res 2001; 51: 47–54.
177. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J: A randomized double blind clinical trial of olanzapine vs. Placebo in patients at risk for being prodromally symptomatic for psychosis. I Study rationale and design. Schizophr Res 2003; 61:7–18.
178. McGlashan TH: Testing four diagnostic systems for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 141–144.
179. McGlashan TH: Earlier diagnosis of schizophrenia improves results of treatment. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 143–150.
180. McGorry PD, Edwards J, Mihalopulos C, Harrigan SM: An evolving system of early detection and optimal management. Schizophr Bull 1996; 22: 305.
181. McGorry PD: The influence of illness duration on syndrome clarity and stability in functional psychosis: does the diagnosis emerge and stabilise with time? Aust New Zeal J Psychiatr 1994; 28: 607–619.
182. McGorry PD, Yung AF, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episod psychosis in a clinical sample with subtherehold symtoms. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 921–928.
183. McGorry PD: Evaluating the importance of reducing the duration of untreated psychosis. Aust NZ J Psychiatry 2000; 34 (suppl): S145-S149.
184. McGorry PD, Yung A, Phillips L: Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. Schizophr Res 2001; 51: 17–19.

185. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C: Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Aust NZ J Psychiatry 2006; 40 (8) 616–622.
186. McGrath JJ, Feron FP, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW: The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: A review of recent developments. Ann Med 2003; 35:86.
187. McKenna PJ, Lund CE, Mortimer AM: Negative symptoms: relation to other schizophrenic symptom classes, Br J Psychiatry, suppl 7 1989; 155. 104–108.
188. Meehl PE: Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. Am Psychol 1982; 17: 827–838.
189. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC: Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episod study with 7-years follow-up. Am J Psychiatry 2005; 162: 495–506.
190. Miller P, Byrne M, Hodges A, Lawrie SM, Ownes DGC, Johnstone EC: Schizotypal components in people at high-risk of developing schizophrenia: early findings from the Edinburgh High-Risk Study. Br J Psychiatry 2002; 180: 179–184.
191. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Ventura J: Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive validity, inter-rater reliability and training to reliability. Schizophr Bull 2003; 29: 703.
192. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovitch P: Prospective diagnosis of prodrome for schizophrenia: Preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity using operational criteria and a structured intereview. Am J Psychiatry 2002; 159: 863–865.
193. Miller TJ, Woods SW, Rosen JL, McGlashan TH: Treatment of psychosis at onset. Am J Psychiatry 2002; 159: 153.
194. Miller TJ, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Woods SW: A randomized double blind clinical trial of olanzapine vs. placebo in patients at risk for being prodromally symptomatic for psychosis. II Recruitment and baseline characteristics of the „prodromal" sample. Schizophr Res 2003, 61. 19–30.
195. Milton J, Amin S, Singh SP, Harrison G, Jones P, Croudace T, Medley I, Brewin J: Aggressive incidents in first-episod psychosis. Br J Psychiatry 2001; 178: 433–440.

196. Moberg PJ, Roalf DR, Gur RE et al.: Smaller nasal volume as stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161: 2314.
197. Modestin J, Huber A et al.: Long-term course of schizophrenic illness: Bleulers study reconsidered. Am J Psychiatry 2003; 160: 2202–2208.
198. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N: Generalized cognitive deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:749.
199. Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD, Carlson AG, Craig TJ, Fennig S: Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. Am J Psychiatry 2000; 157; 9: 1453.
200. Morrison AP, Bentall RP, French P, Walford L: Randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals — study design and analysis of transition rate and psychological risk factors. Br J Psychiatry 2002; 181:878.
201. Mortimer AM, McKenna PJ, Lund CE, Mannuzza S: Rating of negative symptoms HEN scale, Br J Psychiatry, suppl 7 1989; 155: 89–92.
202. Mubarak A, El Dod A, Gad ES: Neurological and cognitive deficits in schizophrenic patients. German J Psychiatry 1999; 2: 22–33.
203. Murray RM, Ocalliaghan E, Castle DJ, Lewis SW: A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. Schizophr Bull 1992; 18 (2): 319–332.
204. Murray RM, Sham P, Van Os J, Cannon M et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res 2004; 71: 405–416.
205. Nakaya M, Suwa H, Ohmori K: Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. Schizophr Res 1999; 39: 39–50.
206. Nakayasu N: Early schizophrenia — the diagnostic interview and its psychoterapeutic implication. Jpn J Psychopathol (abstract in English) 1989; 10: 181.
207. Neuchterlein KH, Dawson ME, Green MF: Information processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 1994, 90: 71.

208. Neuchterlein KH, Edell WS, Norris M: Attention vulnerability indicators, thought disorder and negative symptoms. Schizophr Bull 1986; 12: 408–428.
209. Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, Gochman P, Ingraham LJ, Egan M, Kendler K, Pickar D, Weinberger DR, Rapaport J: Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 490–495.
210. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D et al.: Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. Am J Psychiatry 2000; 157: 794–800.
211. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist JK: Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: Evidence from high-risk studies. Schizophr Res 2003; 60: 239.
212. Norman RM, Townsend L, Malla AK: Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episod patients. Br J Psychiatry 2001; 179: 340–345.
213. Norman RM, Scholten D, Malla AK, Ballageer T: Early signs in schizophrenia spectrum disorders. J Nerv Ment Dis 2005; 193: 17–23.
214. Olin SC, Mednick SA: Risk factors of psychosis: Identifying vulnerable populations premorbidly. Schizophr Bull 1996; 22: 223.
215. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison: Lancet 2003; 361: 281.
216. Pedersen CB, Mortensen PB: Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 1059.
217. Peirce TR, Bray NJ et al.: Convergent evidence for 2, 3 — cyclic nucleotide 3 — phosphodiesterase as a possible susceptibility gene for schizophrenia. Arch Gen Psychiatr 2006; 63: 18–24.
218. Peralta V, Cuesta MJ: Clinical model of schizophrenia: A critical approach to competing conceptions. Psychopathology 2000; 33: 252–258.
219. Peralta V, Cuesta MJ: Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. Am J Psychiatry, 1995; 152; 10: 1450–1457.

220. Peralta V, Cuesta MJ: The nosology of psychotic disorders: a comparison among competing classification systems. Schizophr Bull 2003; 29: 413–425.
221. Peralta V, Cuesta MJ, Giraldo C, Cardenas A, Gonzales F: Classifying psychotic disorders: issues regarding categorical versus dimensional approaches and time frame to assess symptoms. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 2002; 252: 12–18.
222. Peralta V, Cuesta MJ: The underlying structure of diagnostic systems of schizophrenia: a comprehensive polydiagnostic approach. Schizophr Res 2005.
223. Peralta V, Cuesta MJ, Martinez-Larrea A, Serrano J: Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naive patients before and after treatment. Am J Psychiatry 2000; 157; 1461–1466.
224. Perkins DO, Lieberman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA: Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. Schizophr Res 2000; 44: 1–10.
225. Perry W, Feifel D, Minassian A et al.: Information processing deficits in acutely psychotic schizophrenia patients medicated and unmedicated at time of admission. Am J Psychiatry 2002; 159: 1375–1381.
226. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman JA: Implications of a neural-basis for social cognition for the study of schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 815.
227. Pull CB: Diagnosis of schizophrenia: a review, in WPA Series and Experience in Psychiatry, 1999, vol 2 — Schizophrenia, p 1–37.
228. Rabinowitz J, DeSmedt G, Harvey PD, Davidson M: Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episod of psychosis. Am J Psychiatry 2002; 159: 2121–2026.
229. Rapaport D, Gill M, Schafer R. Diagnostic Psychological Testing. Chicago: Year Book Publishers; 1945.
230. Rapaport D, Addington AM, Frangou S: The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005.
231. Ratakonda S., Gorman JM, Yale SA, Amador XF: Characterization of psychotic conditions. Use of domains of psychopathology model. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 75.
232. Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Mark M, Kaplan Z, Davidson M: Premorbid functioning in a national population of

male twins discordant for psychosis. Am J Psychiatry 2000; 157: 1514–1516.
233. Rosen JL, Woods SW, Miller TJ, McGlashan TH: Prospective observations of emerging psychosis. J Nerv Ment Dis 2002; 190: 133–141.
234. Rosen K, Garety P: Predicting recovery from schizophrenia: a retrospective comparison of characteristics at onset of people with single and multiple episodes. Schizophr Bull 2005; 31(3): 735–750.
235. Rosenman S, Korten A et al.: Dimensional vs. categorial diagnosis in psychosis. Acta Psychiatr Scand 2003; 107: 378–384.
236. Rosso IM, Breaden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Hardley T, Cannon TD: Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. Schizophr Bull 2000; 26: 367–378.
237. Rossi A et al.: Behavioral neurodevelopment abnormalities and schizophrenic disorder: a retrospective evaluation with the Childhood Behavior Checklist (CBCL). Schizophr Res 2000; 44: 121–128.
238. Rubin P, Holm S, Madsen PL, Fribers L, Videbech P, Andreasen HS, Bendsen BB, Stromso N, Larsen JK, Larsen NA: Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. Psychiatry Res 1994; 53: 57–75.
239. Rund BR: A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. Schizophr Bull 1998; 24: 425.
240. Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midboe LJ, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T: Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis: Am J Psychiatry 2004; 161: 466–472.
241. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC: Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episod schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 124.
242. Saykin AJ, Gur RC, Gur GE: Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 618–624.
243. Schiffman J, Ekstorm M, LaBrie J, Schulsinger F, Sorensen H, Mednick SA: Minor physical anomalies and schizophrenia spec-

trum disorders: a prospective investigation. Am J Psychiatry 2002; 159: 238–243.
244. Schiffman J, Pestle S, Mednick S, Ekstrom M, Sorensen H, Mednick S: Childhood laterality and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. Schizophr Res 2005; 72: 151–160.
245. Schwartz BD, Winstead DK: Icon formation in chronic schizophrenics, Biol Psychiatry 1985; 20: 1015–1018.
246. Schwartz JE, Fenning S, Tanenberg-Karant M, Carlson G et al.: Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 593–600.
247. Selemon LD, Goldman-Rakik PS: The reduced neuropil hypothesis: A circuit based model of schizophrenia. Biol Psychiatry 1999; 45: 17–25.
248. Shakow D: Adaptation in Schizophrenia. The Theory of Segmental Set. New York. John Wiley and Sons: 1979.231. Sharafi M: Comparison of classical and clozapine treatment on schizophrenia using positive and negative syndrome scale of schizophrenia (PANSS) and SPECT imaging. Int J Med Sci 2005; 2: 79–86.
249. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW: A review of MRI findings in schizophrenia. Schizoph Res 2001; 49: 1–52.
250. Siegel BV, JR, Buchsbaum MS, Bunney WE, JR, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, Lottenberg S, Najafi A, Nuechterlein KH, Potkin SG: Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. Am.J. Psychiatry 1993; 150: 1325–1336.
251. Siever LJ, Davis KL: The pathophysiology of schizophrenia spectrum disorders: perspectives from the spectrum. Am J Psychiatry 2004; 161: 398–413.
252. Simon AE, Cattapan-Ludewig K et al.: Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. Schzophr Bull 2007; May 33(3) 761–71.
253. Siris SG: Depression in schizophrenia. Perspective in the era of „atypical" antipsychotic agents. Am J Psychiatry 2000, 157: 1379.
254. Sorensen HJ, Mortensen EL et al.: Association between prenatal exposure to analgesics and risk of schizophrenia. Br J Psychiatry 2004; 185: 366–371.
255. Spitznagel MB, Suhr JA: Neuropsychological impairment associated with symptoms of schizotypy: role of depressive and paranoid symptoms. J Nerv Ment Dis 2004; 192: 382–384.

256. Spitznagel MB, Suhr JA: Executive function deficits associated with symptoms of schizotypy and obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Res 2002; 110: 151–163.
257. Sporn AL, Addington AM et al.: Pervasive developmental disorder and childhood onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? Biol Psychiatry 2004; 55: 989–994.
258. Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N et al.: Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 2181–2189.
259. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Fogelson D, Goldstein MJ, Talovic S: Depressive symptoms in the early course of schizophrenia: relationship to familial psychiatric illness. Am J Psychiatry 1999; 154: 1551–1556.
260. Suhr JA, Spitznagel MB: Factor versus cluster models of schizotypal traits II: Relation to neuropsychological impairments. Schizophr Res 2001; 52: 231–239.
261. Symond MB, Harris AWF, Gordon E, Williams L: „Gamma synchrony" in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? Am J Psychiatry 2005; 162: 459–465.
262. Tam WCC, Liu Z: Comparison of neurocognition between drug-free patients with schizophrenia and bipolar disorder. J Nerv Ment Dis 2004; 192: 464–470.
263. Tanaka Y, Obata T, Sassa T et al 2006. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. Psychiatry Clin Neurosci, 60: 365–72.
264. Taylor SF: Cerebral blood flow activation and functional lesions in schzophrenia. Schizophr Res 1996; 19: 129–140.
265. Thaker GK, Ross DE, Buchanan RW, Adami HM, Medoff DR: Smooth pursuit eye movements to extra-retinal motion signals: deficits in patients with schizophrenia. Psychiatr Res 1999; 88: 209–219.
266. Tienari P, Wynne LC, Laksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, Lahti I, Wahlberg KE: Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 1587–1594.
267. Toomey R, Kremen WS, Simpson JC: Revisting the factor structure for positive and negative symptoms: evidence from a large heterogenous group of psychiatric patients. Am J Psychiatry 1997; 154: 371–377.

268. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV: Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 1041–1050.
269. Tsuang MT, Woolson RF, Winokur G, Crowe RR: Stability of psychiatric diagnosis: schizophrenia and affective disorders follow-up over a 30- to 40-year period. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 535–539.
270. Van Os J, Driessen G, Gunther N, Delespaul P: Neighbourhood variation in incidence of schizophrenia — evidence for person-environment interaction. Br J Psychiatry 2000, 176: 243.
271. Van Os J, Walsh E, Van Horn E et al.: Changes in negative symptoms and the risk of tardive dyskinesia: a longitudinal study. Acta Psychiatr Scand 2000; 101: 300–306.
272. Van Os J, Jones P, Sham P, Bebbington P, Murray RM: Risk factors for onset and persistence of psychosis. Soc Psychiatry Epidemiol 1998; 33: 596–605.
273. Veen ND, Selten JP et al.: Diagnostic stability in a Dutch psychosis incidence cohort. Br J Psychiatry 2004; 185: 460–464.
274. Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD et al.: Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. Aus N Z J Psychiatry 2000; 34 suppl: 113–126.
275. Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Yung A, Pantelis C et al.: Hipocampal and amygdala volumes according to psychosis stage: a magnetic resonace imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis and ultra-high-risk individuals. Arch Gen Psychiatr 2006; 63 (2): 139–149.
276. Vourdas A, Pipe R, Corrigall R, Frangou S: Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. Schizophr Res 2003; 62: 13–22.
277. Walker E: Risk factors and the developmental course of schizophrenia. Eur Psychiatry 2002; 17: 363–369.
278. Warwick MM, Lawrie SM, Johnstone EC et al.: Abnormal cerebral asymmetry and schizophrenia in a subject with Klinefelter's syndrome. Biol Psychiatry 2003, 53: 627–629
279. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasen NC: Prevalence of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. Am J Psychiatry 1999; 156: 315–316.
280. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicot JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE: Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50: 825.

281. Weinberger DR, Berman KF: Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schiophrenia. Schizophr Bull 1998; 14: 157–168.
282. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF: Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozigotic twins. Am J Psychiatry 1992; 149: 890–897.
283. Weinberger DR, Torrez EF, Neophytides AN, Wyatt RJ: Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 735–739.
284. Weinstein DD, Diforio D, Schiffman J, Walker E, Bonsall R: Minor physical anomalies, dermatoglyphic assymmetries and cortisol levels in adolescents with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 1999; 156: 617–623.
285. Widlocher D, Hardy-Bayle MC: Cognition and control of action in psychopathology. Eur Bull Cognit Psychol 1991; 9: 583–615.
286. Woods SW, Miller TJ, McGlashan TH: The „prodromal" patient: both symptomatic and at-risk. CNS Spectrums 2001; 6: 223–232.
287. Woods BT: Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. Am J Psychiatry 1998; 155: 1661–1670.
288. Woods SW, Breier A, Zipursky RB et al.: Randomized trial of olanzapine vs. placebo in the symptomatic treatment of patients meeting criteria for the schizophrenic prodrome. Biol Psychiatry 2003; 54: 453–464.
289. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM: Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 16.
290. Yung AR, McGorry PD: The prodromal phase of first-episod psychosis: Past and curent conceptualizations. Schizophr Bull 1996, 22: 353.
291. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA et al.: Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. Br J Psychiatry suppl 1998; 33: 14–20.
292. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, McGorry PD: Psychosis prediction: 12-Month follow up of a high-risk („prodromal") group. Schizophr Res 2003; 60: 21–32.